

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim
Direktor: Professor Dr.med. A.N. W i t t

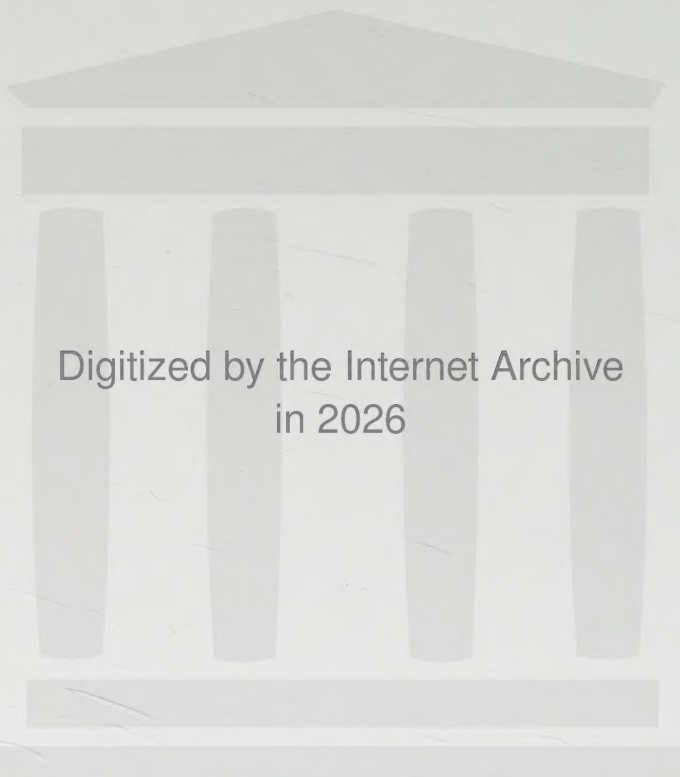
Mißbildungen auf Grund von Störungen
der primitiven Handplatte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität
Berlin

vorgelegt von

Uwe Bö t e l
aus Kiel

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim
Direktor: Professor Dr.med. A.N. W i t t

Mißbildungen auf Grund von Störungen
der primitiven Handplatte



Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität
Berlin

vorgelegt von

Uwe B ö t t e l
aus Kiel

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Priv. Doz. Dr.med. Horst C o t t a

Korreferent: Professor Dr.med. A. N. W i t t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am 4. Februar 1965

Mißbildungen auf Grund von Störungen der primitiven Handplatte

A	Einleitung.....	3
	I. Über die Wandlungen in der Teratologie.....	4
	II. Die normale Entwicklung der oberen Extremität.....	6
	III. Entwicklungsphysiologische Experimente zur Extremitätenentwicklung.....	7
	1. Die kausalanalytischen Experimente W. BRANDTs zu den Gesetzmäßigkeiten der Determination.....	7
	2. Die Beeinflussung der Extremitätenentwicklung durch Colchicin nach A. BRETSCHER und Betrachtung der kritischen Phase.....	10
	3. Experimentelle Mißbildungen (TÖNDURY).....	13
	4. Eingriffe an der apikalen Epidermisleiste.....	14
	IV. Genetische Probleme bei der Entstehung von Mißbildungen.....	14
	1. Ansatzpunkte der Mutation.....	14
	2. Die Spontanmutation.....	16
	3. Strahleninduzierte Mutation und chemische Mutagenese.....	17
	V. Eibettstörungen als Ursache von Mißbildungen.....	19
	VI. Exogenese von Embryopathien.....	22
	1. Röntgeno- bzw. aktinogene Embryopathien.....	22
	2. Virusinfektionen.....	23
	3. Allgemeine oder spez. Nahrungsfehlkompositionen.....	24
	4. Iatrogen durch Medikamente hervorgerufene Embryopathien.....	25
	5. Allgemeine Vorschläge zur Prophylaxe.....	27
	VII. Mechanistisch zu erklärende Mißbildungsformen.....	28

B Störungen der primitiven Handplatte

I. Die Formen der Syndaktylie.....29

1. Die totale Syndaktylie, Löffelhand.....30
2. Syndaktylie einzelner Strahlen.....32
 - a) Cutane Syndaktylie.....32
 - b) Ossäre Syndaktylie.....34
3. Die hohe Teilung.....35
4. Syndaktylien auf Grund amniogener Beeinträchtigung.....36
 - a) Spitzensyndaktylie.....36
 - b) Nachweis von Schnürringen.....40
5. Die Symbrachydaktylie als Frage des Raumproblems.....45

II. Die Therapie verschiedener Syndaktylieformen...51

III. Die Spalthand.....55

IV. Operative Verfahren zur Verbesserung des Greifvermögens bei congenitaler Spalthand.....60

V. Schwere Störungen der primitiven Handplatte...61

1. Quere Stummelbildung.....62
2. Acheirie und Peromelie.....64
3. Amelie.....65

VI. Der umschriebene Riesenwuchs.....67

C Zusammenfassung 67

D Abbildungen 72

E Literaturnachweis 79

A Einleitung

Die Mißbildungen des menschlichen Körpers sind schon zu allen Zeiten Gegenstand des Interesses gewesen, sei es in der Wissenschaft, die etwas über ihre Entstehung erfahren wollte, sei es bei allen Völkern, denen Träger von Mißbildungen als Boten des Jenseits galten, voll Angst betrachtet oder als heilig verehrt. Unsere Aufmerksamkeit wurde durch die tragischen Ereignisse im Zusammenhang mit dem sprunghaften Anstieg von Mißbildungen nach der Einnahme von Thalidomid erneut auf die Teratologie gelenkt.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Möglichkeiten der Genese von Embryopathien geben. Darüber hinaus befaßt sie sich mit der Morphologie der Mißbildungen der Hand, soweit sie auf eine Störung der primitiven Handplatte zurückgeführt werden können. Wir haben uns dabei weitgehend an die Systematik MÜLLERS und WERTHEMANNs gehalten, wo es aber nötig schien, wurde diese Systematik erweitert und einer Prüfung unterzogen.

Über Morphologie und Genese hinaus soll diese Arbeit aber auch ein Leitfaden für die Möglichkeit operativer Behandlung einzelner Formen von Handmißbildungen sein. Man sollte die operativen Maßnahmen nicht überschätzen, sie stellen aber durchaus einen geeigneten Weg dar, um den Patienten in einen normalen Lebens- und Arbeitsprozeß einzugliedern, so daß er nicht abseits stehen muß und zu seinem körperlichen Schaden auch noch ein seelischer gefügt wird.

Die Fälle stammen aus dem Krankengut der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Oskar - Helene - Heim (Direktor: Prof.Dr.med. A.N. WITT) aus der Zeit von 1940 bis 1962.

I. Über die Wandlungen in der Teratologie

Die Teratologie ist die Lehre von den Mißbildungen. Sie befaßt sich nicht allein mit der Morphologie von Verbildungen, sondern auch mit ihrer Genese. Undenkbar sind die Fortschritte in der Teratologie ohne die Erfindung der Röntgenstrahlen, ohne die Forschungsergebnisse in der Entwicklungsphysiologie und Embryologie. Die Genetik hat zu ihrer Entwicklung beigetragen und die Röntgenologie.

Die Auffassungen über die Genese der Mißbildungen sind im Laufe der Geschichte mannigfachen Wandlungen unterworfen gewesen. Im Altertum wurde ihre Herkunft als von den Göttern kommend betrachtet. In dem Wort Teratologie ist das noch heute verankert, denn es kommt von dem griechischen τέρας = Wunder, aber auch Mißbildung. Man hat die Begriffe gar nicht erst voneinander getrennt.

Es hat zu allen Zeiten Mißbildungen gegeben, wenn uns auch ihr prozentualer Anteil an den normalen Geburten verborgen bleiben muß. Diese Tatsache aber ist ein entscheidendes Argument gegen jene, die versuchen, alle Mißbildungen als Zivilisationsschäden zu sehen. Wobei nicht geleugnet werden soll, daß die Zahl der Mißbildungen wahrscheinlich angestiegen ist. Es gibt auch keine Zweifel darüber, daß viele Mißbildungen, von denen heute bekannt ist, daß sie exogen entstehen, früher nicht existierten, da die Agentien zu ihrer Entstehung noch nicht vorhanden waren.

Die ersten Versuche zu näherer Beschreibung von Mißbildungen wurden nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen gemacht. Allgemein nahm man an, die Deformitäten seien auf plazentare Beeinträchtigung zurückzuführen, die Mißbildungen also durch eine äußere Ursache entstanden.

Doch mit derselben Entschiedenheit, mit der man vorher an eine exogene Ursache glaubte, hing man nach

den großen Ergebnissen auf dem Gebiet der Genetik an der Vorstellung, nur genetische Faktoren könnten Ursache der Mißbildungen sein. Zwar erkannte VERSCHUER auch Umweltfaktoren, wollte sie aber in erster Linie den genetischen Faktoren unterordnen.

Die genetische Priorität wurde 1941 durch GREGG aufs Neue erschüttert. Er entdeckte, daß Rubeolaviren eine Mißbildung verursachen können, und mit aller Radikalität begann man, die Theorien der Genetiker zu bezweifeln. Man fand in der Tat eine Anzahl exogener Einflüsse, neigte jedoch zu starker Überbewertung. WARKANY und GIROUD arbeiteten über Mangelidiät und Vitaminmangel. BÜCHNER, DEGENHARDT, WERTHEMANN, RÜBSAAMEN u.a. untersuchten die Einflüsse des Sauerstoffmangels, LANDAUER, HAMBURGH, MURAKAMI und NISHIMURA die chemischen Noxen. Schließlich erschienen bedeutende Arbeiten über Röntgenstrahlen von RUSSELL, HICKS, WILSON, MANGOLD u.a.

Heute ist man in den radikalen Auffassungen über Exo- oder Endogenese von Mißbildungen sehr viel vorsichtiger geworden. Sehr prägnant gibt WIEDEMANN (1962) die Situation wieder: "Die meisten Mißbildungen resultieren wahrscheinlich aus einem komplizierten Wechsel- und Zusammenspiel zwischen Erbgefüge und Umwelt im weitesten Sinne." WIEDEMANN glaubt, daß nur 20% aller Mißbildungen rein genetischer Natur sein sollen, ebenso 20% rein exogener, wovon 10% auf Virusinfektionsfolgen entfallen. Die übrigen 60% sind nicht klar von der einen oder anderen Seite zu fassen.

LENZ meint 1961, daß der Anteil von Mißbildungen mit bekannter genetischer Ätiologie sicher unter 10% zu suchen sei und der Prozentsatz von solchen mit bekannter exogener Genese überhaupt verschwindend gering sei. FRASER macht ähnliche Aussagen.

Eine einheitliche Kausale Genese festzulegen, ist schon deshalb außerordentlich schwer, weil der Phänotyp bei exogener und endogener Genese vollkommen gleich ist, wenn man absieht von den mechanistisch-intrauterin zu erklärenden Abschnürungen.

II. Die normale Entwicklung der oberen Extremität (Längenangaben zitiert nach SCHÖNENBERG)

Ohne Kenntnis der normalen Entwicklung der oberen Extremität ist ein Verständnis ihrer Mißbildungen nicht möglich, denn bis auf die Hyperphalangie sind alle Abweichungen der Form aus der Ontogenese zu erklären. Deshalb sei hier die normale Entwicklung noch einmal kurz skizziert.

Die Extremitätenentwicklung setzt ziemlich früh, kurz nach der 2. Schwangerschaftswoche ein und ist ungefähr in der 8. - 9. Woche beendet.

1. Hat der Embryo eine Länge von 3 mm erreicht, wölbt sich die Anlage der oberen Extremität vor, kurz darauf gefolgt von der unteren. Betrachtet man die Extremitätenknospe unter dem Mikroskop, findet man eine Epithelkappe (Randkappe), von der sich ein zentraler Kern abgrenzen läßt.
2. Bei 5,5 mm Länge bildet sich ein Ulnar- und ein Radialrand aus. Distal schnürt sich die Anlage der Hand als primitive Handplatte ab.
3. Bei 11,5 mm Länge werden die einzelnen Fingerstrahlen als verdickte Stränge sichtbar. Humerus, Radius und Ulna befinden sich jetzt im vorknorpeligen Stadium. Skelet- und Weichteilblastem sind klar gegeneinander abgegrenzt, während es vorher nur dadurch eine Unterscheidung gab, daß das Skeletblastem als eine Zone verdichteten Materials imponierte.
4. Ist der Embryo dann bis zu einer Länge von 17,5 - 18 mm gewachsen, bilden sich die Interdigitalmembranen allmählich zurück. Die der Zehen zeigt die Rückbildungstendenz allerdings erst bei 20 mm Länge

Die teratogenetische Terminationsperiode (SCHWALBE) für die untere Extremität muß also eine andere sein als für die obere. Das muß bei der Untersuchung exogener

Noxen auf die Teratogenese der Extremitäten berücksichtigt werden.

Die Anlage des I. Strahls steht stark abduziert, während die übrigen Fingeranlagen stark gespreizt sind. Die Fingerstümmelchen sind auch noch viel zu kurz, als daß sie sich aneinanderlegen könnten. Im 3. Monat der Schwangerschaft endlich setzt als Letztes die Entwicklung der Tastballen ein.

III. Entwicklungsphysiologische Experimente zur Extremitätenentwicklung

1. Die kausalanalytischen Experimente W.BRANDTs zu den Gesetzmäßigkeiten der Determination

W.BRANDT hat Entscheidendes zu den Erkenntnissen über die Gesetzmäßigkeiten der Determination durch seine kausalanalytischen Experimente beigetragen. Zu Beginn der Gastrulation besteht ein außerordentliches Regulationsvermögen. So hat zum Beispiel im Beginn das gesamte Ektoderm die Potenz sowohl für die Bildung des Gehirns wie für die Haut.

BRANDT führte seine Untersuchungen durch würfelförmige Transplantationen an Amphibienkeimen im Schwanzknospenstadium aus. Er stellte dabei sechs Polaritäten auf:

Dorsal und ventral, kranial und kaudal, proximal (medial) und distal (lateral).

Seine Transplantationen führte er ebenfalls in sechsfach verschiedener Weise aus:

1. orthotopisch: Dabei pflanzte er das vorher entfernte Transplantat an derselben Stelle wieder ein.
2. heterotopisch: Das Transplantat wird an einer beliebigen Stelle eines Wirts eingepflanzt.
3. homopleural: Eine Verpflanzung auf die gleiche Seite desselben oder eines Wirtembryos.
4. heteropleural: Hierbei wird auf die gegenüberliegende Seite desselben oder eines Wirtembryos transplantiert.

5. dorsodorsal: Das Präparat wandert über den Kopf der Schwanzknospe, d.h. die dorsale Seite bleibt auch jetzt dorsal, die kraniale und die kaudale aber und die mediale und laterale werden vertauscht.

6. dorsoventral: Jetzt wandert das Transplantat über die Ventralseite der Knospe. Es werden also dorsale und ventrale Seite und laterale und mediale Seite vertauscht, während die kraniale und kaudale erhalten bleiben.

Bei den Modi 5 und 6 finden wir also gleichzeitig eine Heteropleuralität. Sie können orthotopisch oder heterotopisch ausgeführt werden.

Wird nun im Schwanzknospenstadium eines Amphibiums die hinter dem Kiemenwulst liegende Extremitätenanlage, die nicht mehr als ein winziger Höcker ist, herausoperiert und einem anderen Keim an beliebiger Stelle implantiert (heterotopisch), so entwickelt sich daraus eine richtige Extremität, obwohl das Operationspräparat nicht mehr als ein Zellhaufen ist. Dieser Zellhaufen ist offensichtlich schon zur Extremität determiniert; aus ihm wird in jedem Falle eine Extremität und nicht etwa ein Hautsack oder etwas anderes.

Außerordentlich wichtig zum Verständnis der Determination sind folgende Versuche BRANDTs:

1. Einem Streifenmolch entfernte er operativ im Neurulastadium die linke Extremitätenknospe und implantierte sie einem anderen Tier ebenfalls auf der linken Seite (homopleural). Es entwickelte sich daraufhin eine zweite linke Extremität.
2. In einem zweiten Versuch implantierte BRANDT die linke Extremitätenknospe einem zweiten Tier auf der rechten Seite (heteropleural), woraufhin sich dort eine zweite rechte Extremität entwickelte.

Aus diesen Versuchen läßt sich ablesen, daß zwar das Schicksal der Knospe hinter dem Kiemenwulst be-

reits zur Extremität determiniert ist, daß aber andererseits die rechte oder linke Körperseite noch die Seitendifferenzierung nach rechts oder links induzieren kann. Diese Induktion ist aber nicht in allen Stadien wirksam; sie ist phasenspezifisch. Die einzelnen Phasen der Determination sind jedoch selbst bei verwandten Tierarten zeitlich verschieden. So ist z.B. die Seitendifferenzierung im Schwanzknospenstadium des Rippenmolchs noch reversibel, während sie beim Streifenmolch bereits irreversibel ist, d.h. eine transplantierte linke Anlage entwickelt auch rechts eine zweite linke Extremität.

BRANDT stellte eine Zeitkurve der Determination auf. Dabei entsprechen der Hetero- und Synchronismus des Determinationsablaufes der Organanlage und Polaritäten einem generellen entwicklungsphysiologischen Ablauf.

BRANDT versteht unter dem Begriff der Isodromie die Tatsache, daß bei verschiedenen Amphibienarten die Phase der Determination in gleichen Embryonalstadien gleich sein kann. Unter Anisodromie, daß bei gleich weiter Embryonalentwicklung der Geschwindigkeitsablauf der Determination verschieden sein kann. Bei Isodromie müssen also Experimente an verschiedenen Amphibienarten immer gleiche Ergebnisse zeitigen, während die Ergebnisse bei Anisodromie durchaus verschieden sind, obwohl dieselben Embryonalstadien vorliegen. Unter kritischer Phase versteht BRANDT die Zeit zwischen reversiblen und irreversiblen Stadium.

Bei BRANDTs Experimenten gab es fast immer Mißbildungen, da sich die distalen Gliedmaßenabschnitte noch in der reversiblen Phase befanden. Die künstlich hervorgerufenen Mißbildungen sind "Phänekopien" der menschlichen Abnormitäten.

Die durch heterotopisch-heteropleurale Transplantation entstandenen Gliedmaßen zeigten keine Bewegung, da sie keine Impulse von den Nerven des Ple-

xus brachialis erhielten. Die Muskeln entwickelten sich zunächst normal, degenerierten jedoch nach einiger Zeit wachstümlich, weil sie sich nicht nach ihrer Bestimmung bewegen konnten. Wird dagegen orthotopisch transplantiert, macht sich ein trophischer Einfluß auf den noch nicht ausdifferenzierten Plexus brachialis bemerkbar, und die weitere Entwicklung läuft ohne Störung ab.

Es ist an der Zeit, noch einmal etwas über die prospektive Bedeutung und die prospektive Potenz zu sagen. Unter prospektiver Bedeutung versteht man das Schicksal des einzelnen Keimbezirks, das allein abhängig ist von der Lage in der Blastula. Mit der prospektiven Bedeutung erfüllt sich das wirkliche Schicksal einer Zelle. Dahingegen ist die prospektive Potenz dem möglichen Schicksal einer Zelle gleich. Sie ist nicht immer gleich groß, sondern nimmt mit fortschreitender Differenzierung des Organismus ab. So besteht noch zu Beginn der Gastrulation ein außerordentliches Regulationsvermögen. Das gesamte Ektoderm hat z.B. die Potenz für Gehirn wie für Haut.

2. Die Beeinflussung der Extremitätenentwicklung durch Colchicin nach A. BRETSCHER und Betrachtung der kritischen Phase

Nach der Feststellung LÜSCHERS, daß Colchicin teilungsbereite Zellen in die Mitose treibe und dadurch einen normalen Teilungsablauf verhindere, setzte BRETSCHER systematisch die Anlage der Hinterbeine von *Xenopus laevis* der Colchicinwirkung aus. Die Behandlung wurde lokal ausgeführt und konnte wegen der hohen Toxizität des Colchicins nur während etwa 1/2 Stunde vorgenommen werden.

Auf BRETSCHERS Betrachtungen über die Normalentwicklung des *Xenopus*beines kann hier nicht näher

eingegangen werden. Es sei lediglich erwähnt, daß eine Einteilung in acht Stadien vorgenommen wurde, beginnend mit der Mesenchymanhäufung am Ort der späteren Extremität und der Austülpung der mit einheitlichem Epithel gefüllten Extremitätenknospe bis zur Gliederung in 5 Zehenstrahlen, Ober- und Unterschenkel. Es bilden sich Zellanhäufungen, die sich nicht gleichzeitig in der ganzen Knospe, sondern in kranio-kaudaler Richtung fortlaufend bilden.

Zur Beurteilung der Colchicinwirkung gehört die Kenntnis vom "Mitosenmuster". Man trifft nicht etwa in einzelnen Beinabschnitten mehr Mitosen, sondern das Mitosenmuster steht in Beziehung zu den histologischen Elementen, d.h. es gibt Differenzierungen, in denen viele Mitosen angetroffen werden, in anderen fehlen sie fast völlig, wie z.B. in Vorknorpeln, Muskeln und Sehnen. Erst wenn sich diese Verbände lockern, steigt die mitotische Aktivität wieder an. Man kann in den Muskelanlagen der Vorknorpelphase direkt von einer Mitosenwelle sprechen.

Colchicin wirkt sich auf die Extremitätenanlage morphologisch in einem Ausfall von Zehen und Verkürzung von Beinabschnitten aus. BRETSCHER unterscheidet drei Stufen zunehmender Colchicinwirkung:

1. Beine mit normaler Strahlensumme. Sie waren entweder auf Colchicin nicht ansprechbar oder regulierten den Schaden aus.
2. Beine mit normalem Hauptstrahl (Ober-, Unterschenkel, Fußwurzel und IV. Zehe) und verkürzten oder fehlenden Nebenstrahlen.
3. Beine mit verkürztem Hauptstrahl entweder mit reduzierter oder normaler Zehenzahl, wobei die Größe aber immer stark reduziert war.

Am empfindlichsten reagierte die I. Zehe auf die Colchicinschädigung, gefolgt von der II., V., III. Zehe. Resistenter war der Hauptstrahl.

Die kritische Phase des gesamten Beines und seiner Abschnitte fällt in das I. Stadium, das

runden Beinknospe. Die kritische Phase ist die Zeit, in der die größte Empfindlichkeit gegen eine Schädigung besteht. Später geht die Empfindlichkeit rasch zurück, auch sprechen die einzelnen Abschnitte verschieden stark auf eine Noxe in der kritischen Phase an.

BRETSCHER untersuchte die behandelten Beine auch histologisch, und so gelang es ihm, eine kausale Reihenfolge der Colchicinschäden aufzustellen:

1. Primärschädigung = Mitosenstop und Zelltod
2. Sekundärschädigung = Herabsetzung der Zelldichte
3. Tertiärschädigung = Verzögerung der Differenzierung und Degeneration von Muskeln und Hautdrüsen.

Entscheidend hängt der Grad der Schädigung von dem Widerstand ab, den die verschiedenen Gewebe infolge ihrer Dichte dem Eindringen des Colchicins entgegensetzen können. Höchst empfindlich ist die Muskulatur, gefolgt von Vorknorpeln, Mesenchym und Perichondrium. Recht unempfindlich sind dagegen die dichteren Gewebformationen von Anhäufungen des Mesenchym, fertigen Knorpeln und Sehnen.

Die Kapillaren der dem Colchicin ausgesetzten Beine waren erweitert, häufig sogar zerstört, so daß Blutungen auftraten. Besonders in Stadien, die nicht durch Knorpel gestützt sind, machte sich eine auffallende Verkleinerung des Mesenchyms gegenüber der Epidermis bemerkbar, die zu Zotten formiert wurde. Durch die herabgesetzte Zelldichte wurde die Beinknospe beträchtlich verkleinert. Mit dieser Verkleinerung und anschließender Zellvermehrung setzte dann die Regulation ein. Die Größe des endgültigen Beines war offensichtlich von der Größe des Epidermissäckchens abhängig.

3. Experimentelle Mißbildungen (TÖNDURY)

Auch TÖNDURY vermag in einer Serie von Versuchen zu zeigen, daß durch bestimmte Eingriffe in bestimmten Phasen der Entwicklung Mißbildungen gesetzt werden können. TÖNDURY führte seine Versuche auf verschiedene Art im Stadium der Gastrulation, bzw. der Zoelomation aus. Er verwandte dabei eine Einteilung in vier verschiedene Gruppen.

Bei den Tieren der 1. Gruppe setzte er einen operativen Defekt von Teilen der dorsalen Urmundlippe. Im weiteren Verlauf konnte beobachtet werden, daß vor allem Kopfmißbildungen auftraten, u.a. Kyklopie und Anenzephalie.

In einer 2. Gruppe untersuchte TÖNDURY die Wirkung von erhöhter Temperatur und 0,35 %iger Ringerlösung auf die Entwicklung. Dabei ließ sich die normale Gastrulation unterdrücken; es kam zur Bildung einer Exogastrula. Im weiteren Verlauf entwickelte sich ein Embryo ohne Haut und Nerven. Chorda, Muskulatur, Darm, Vor- und Umiere waren allerdings ausgebildet. Die Schwere der Exogastrula war nach der Verweildauer in der Ringerlösung verschieden.

Die Tiere der 3. Gruppe brachte TÖNDURY in eine Lösung von Lithiumchlorid. Dadurch erzielte er eine Störung des Kopfororganisators, ohne aber Einfluß auf die Gastrulation zu nehmen. Der Versuch erwies sich als streng phasenspezifisch, denn die Störung des Organisators wurde nur während der Ausbildung der Chorda-Mesodermplatte erreicht. Die Mißbildungen gleichen denen der 1. Gruppe (Kyklopie und Anenzephalie).

In der 4. Gruppe schließlich nahm TÖNDURY Veränderungen an der Zellkonstitution vor, um Mißbildungen künstlich zu erzielen. Er untersucht beispielsweise auch die Wirkung von Sexualhormonen auf die Zellteilung. Dabei stellt sich heraus, daß in den Metaphasen unregelmäßig geformte Äquatorialplat-

ten zur Ausbildung kommen. Einzelne Chromosomen liegen sehr dicht an den Spindelpolen. Es kommt zur Elimination; daraus resultiert eine Veränderung des Genbestandes der Blastomeren. Die Entwicklung verzögert sich im Ganzen und wird schließlich immer weiter protrahiert.

4. Eingriffe an der apikalen Epidermisleiste

Die Beinform und Zehenzahl stellt eine kombinierte Einheitsleistung der apikalen Epidermisleiste und der Blastermasse dar. Auf diese These stellten LEHMANN und SAUNDERS ihre Untersuchungen zur "experimentellen Unterdrückung der Polydaktylie beim Hühnchen". Sie entfernten bei 4 Tage alten Hühnchenembryonen operativ Teile der apikalen Epidermisleiste. In der Folge sahen sie, daß sich mittelständige Zehen unterdrücken ließen. Im Extremfall kam es bis zur Ausbildung einer Spalthand.

IV. Genetische Probleme bei der Entstehung von Mißbildungen

Es kann nicht Sinn dieser Arbeit sein, Die Genetik als Ganzes abzuhandeln. Dazu muß auf das hervorragende Lehrbuch von F. VOGEL verwiesen werden, das auch unseren Betrachtungen zu Grunde liegt. Über den Vererbungsmodus der einzelnen Mißbildungsformen wird in den entsprechenden Kapiteln gesprochen werden. Hier sollen nur einige grundsätzliche Erwägungen betrachtet werden.

1. Ansatzpunkte der Mutation

Das genetische Material hat nicht nur die Fähigkeit sich identisch zu reproduzieren, sondern auch - was vielleicht noch wesentlicher ist - sich

zu ändern. Diesen Vorgang nennt man Mutationen. Die phänotypischen Auswirkungen von Erbanlagen ändern sich. Das ist das Geheimnis des Fortschritts. Ohne Mutation wäre keine verschiedengestaltige Tierwelt. Kein Individuum denkbar, denn ohne Mutation wären sich Eltern und Kinder vollkommen gleich. Ein Typ würde sich durch die Zeiten immer wieder identisch reproduzieren.

Die Mutation kann an verschiedenen Punkten angreifen. Man kann deshalb verschiedene Arten der Mutation unterscheiden:

1. Genommutation: Hierbei ändert sich die Zahl der Chromosomen. In diese Gruppe gehört die Polyploidie, die uns bei den Pflanzen gut bekannt ist. Beim Menschen wird sie allerdings extrem selten beobachtet. BÖÖK und SANTESSON gelang es 1959 zum ersten Mal, bei einem Knaben eine Triploidie nachzuweisen. In der Haut betrug die Zahl der Chromosomen 69 ($n = 3$), im Knochenmark fand sich dagegen eine ganz normale Diploidie mit 46 Chromosomen ($n = 2$). Der Knabe war mannigfach mißbildet. Zu allgemeinen Entwicklungsstörungen kamen ein Großhirndefekt, Verwachsungen von Fingern und Zehen und multiple Lipome.
2. Chromosomenmutation: Zwar ist die Zahl der Chromosomen unverändert, aber es gibt entscheidende strukturelle Veränderungen. Man kann sie cytologisch nachweisen.
3. Genmutation: Diese Mutation stellt den höchsten Prozentsatz aller Mutationen. Die Änderungen finden an den Genloci statt. Es kann zum Verlust eines oder mehrerer Gene kommen. Auf der anderen Seite sieht man aber auch Duplikationen, Translokationen und Inversionen. Letztere sind beim Menschen allerdings noch nicht beobachtet worden.

Zur Genommutation gehören nicht nur die Fälle von

Polyploidie, sondern auch die beim Menschen häufiger vorkommenden Änderungen in der Anzahl einzelner Chromosomen. Man spricht von Monosomie, wenn ein Satz um ein Chromosom von zwei homologen vermindert ist, von Polysomie, wenn in einem Satz eines oder mehr zusätzlich vorhanden ist. Nullisomie liegt dagegen beim Fehlen von zwei homologen Chromosomen aus einem Satz vor. Nullisomie wurde beim Menschen noch nicht beobachtet.

Mono- und Trisomie entstehen häufig durch Non-disjunction der Geschlechtschromosomen. Die Trisomie ist Ursache mancher längst bekannter Erbleidenden. Liegt beispielsweise eine Trisomie des Autosoms 21 vor, entsteht daraus der Mongolismus. Bei Trisomie der mittelgroßen Autosomen 13 - 15 dagegen finden wir die Ausprägung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte oder eine Polydaktylie, nicht selten beides kombiniert.

2. Die Spontanmutation

Spontanmutationen sind häufig Ursache von plötzlich auftretenden Mißbildungen in sonst gesunden Familien. Tritt ein autosomal-dominantes Merkmal mit voller Penetranz so plötzlich auf, muß man annehmen, daß eine Neumutation in der Keimzelle eines der Eltern stattgefunden hat. VOGEL hält es für möglich, daß eine Erhöhung der Mutationsrate - Mutationen laufen immer ab - durch eine Erhöhung der Temperatur möglich sei. Denn auch die Mutation ist ein chemischer Prozeß, der genauso den chemisch-physikalischen Gesetzen unterliegen muß wie alle anderen. Er dürfte auch beim Menschen nicht grundsätzlich anders verlaufen wie bei Drosophila, an der die Entdeckung der temperaturabhängigen Erhöhung der Mutationsrate gemacht wurde.

Findet man bei Kindern älterer Frauen häufig das mongoloide Syndrom, so häufen sich die Fäl-

le von Akrosyndaktylie bei Vätern über 30 Jahren. Die Rate ist viermal höher als bei Vätern unter 30 Jahren. Man muß einen Fehler in der Selbstverdoppelung des genetischen Materials suchen.

Tritt in einem sehr frühen Entwicklungsstadium der Keimzelle eine Mutation auf, so muß zwangsläufig ein größerer Teil aller Keimzellen diese Mutation tragen. Man spricht dann von einem germinalen Mosaik, und diese Form der Mutation heißt dementsprechend Mosaikmutation. Ist bei einem Elternteil dieses Mosaik vorhanden, kann die Neumutation bei mehreren Kindern auftreten, so daß ein Eindruck entsteht, als lege eine Heterocygotie vor. Für das Vorhandensein eines germinalen Mosaiks spricht eine hohe Penetranz. Z.B. ist eine Mosaikmutation bei der Spalthandsippe von MACKENZIE und PENROSE (1951) wahrscheinlich (VOGEL).

3. Strahleninduzierte Mutation und chemische Mutagenese

Über die Gefahren der Strahlen sind eine Reihe von Arbeiten erschienen. Seit etwa 30 Jahren arbeiten die verschiedensten Forscher an diesen Problemen. Manche neigen zu extremen Auffassungen. Die einen halten die Gefahren nicht für sehr bedeutend, die anderen neigen zur Überbewertung. Allerdings besteht kein Zweifel darüber, daß ionisierende Strahlen die Mutationsrate erhöhen. Je größer die Strahlendosis ist, umso höher wird auch die Mutationsrate. VOGEL weist allerdings ganz entschieden darauf hin, daß nur die Mutationsrate erhöht wird und nicht etwa etwas prinzipiell Neues entsteht. Auch besteht nur eine Abhängigkeit von der Dosis, keineswegs aber von der Zeit.

RUSSELL schreibt 1958, daß die induzierte Mutation auf die Nachkommenschaft bestrahlter Individuen auf jeden Fall vererbt wird, gleichgültig ob gleich nach der Bestrahlung oder erst sehr viel später.

Mit den Atombombenabwürfen von Nagasaki und Hiro-

shima wurde eine große Anzahl Menschen ionisierender Strahlung ausgesetzt, die im Mittel 300 r betrug. Aber selbst diese Zahl ist noch zu klein, um bindende Aussagen zu machen. Auf jeden Fall lassen sich nicht die Ergebnisse von Tieruntersuchungen ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Die Untersuchung der Unglücklichen von Nagasaki und Hiroshima wurde sehr sorgfältig ausgeführt. Man teilte 4 Gruppen ein, gestaffelt nach der Entfernung vom Ort der Explosion. Als einziges faßbares Ergebnis läßt sich etwas über die Verschiebung in der Verteilung der Geschlechter aussagen. Die Verteilung - im Normalfalle etwa 1 : 1 - hat sich dort zu Gunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Dieses Phänomen wird mit einem x-chromosomal-rezessiven Letalfaktor in Zusammenhang gebracht, der die männliche Frucht in der kritischen Phase zum Absterben bringt. Bei den Mädchen liegt dieser Faktor selbstverständlich in heterozygoter Form vor.

Etwas Ähnliches findet man bei Röntgenbelastung. Wenn man bedenkt, daß die mittlere Strahlenbelastung der Überlebenden von Nagasaki und Hiroshima 300 r betrug und 300 r ebenfalls eine Strahlendosis bei der Röntgentherapie sind, versteht sich von selbst, wie sehr der Kreis der Patienten eingengt werden muß, den man einer solchen Behandlung unterziehen kann. Besonders gefährlich sind in der Röntgendiagnostik auch Aufnahmen der Knochen, insbesondere des Hüftgelenks und der Lendenwirbelsäule, Magendarmpassagen und Pyelogramme. Bei Belastungen von ca. 44,5 r soll sich die spontane Mutationsrate verdoppeln.

Doch auch chemische Stoffe spielen in der Mutagenese eine nicht geringe Rolle. Man ist leicht geneigt, sie über der Sorge vor Strahlen zu vernachlässigen und ist ihnen doch in weit größerem Maße ausgesetzt. Nach BARTHELMMESS (1959) kann es sich um folgende Wirkweisen handeln:

1. Die chemische Verbindung wirkt auf die verschiedenste Weise auf die Struktur der DNS

(Desoxyribonukleinsäure), entweder in den Bindungen gelöst oder Bausteine herausgelöst werden. Außerdem kann die chemische Substanz fest eingebaut werden.

2. Es ist auch eine Einwirkung auf die Reproduktion denkbar.
3. Schließlich kann die chemische Substanz die Verteilung des genetischen Materials empfindlich stören. So kann es beispielsweise zum Verkleben von Chromosomen kommen.

Die Liste der in Frage kommenden chemischen Substanzen ist lang. Es finden sich darin Pharmaka, die wir täglich benutzen. Alkohol verursacht z.B. eine Störung der Mitose. Veronal, Pyramidon, Novocain, Coffein, Nikotin, Heparin, Sulfonamide, Senfgas (Lost), ja selbst manche Antibiotica gehören dazu. Schon heute haben wir eine Erhöhung gegen die natürliche Mutationsrate. VOGEL stellt die Frage, ob sie sich noch weiter erhöhen wird. Zu beantworten ist sie noch nicht, zu beantworten auch nicht die Frage, ob sich die Ratenerhöhung einmal katastrophal auswirken kann.

V. Eibettstörungen als Ursache von Mißbildungen

Die Ursache einer Mißbildung kann oft schon in der frühesten Entwicklung gesucht werden, nämlich zur Zeit der Nidation. Daß gerade sehr früh gesetzte Mißbildungen außerordentlich schwer sind, bewies BÜCHNER durch seine Versuche mit Tritonkeimen, denen er einmal vor, ein anderes Mal nach der Gastrulation kurzfristig Sauerstoff entzog. Vor der Gastrulation hatte der Sauerstoffentzug katastrophale Folgen. Es kam zur Ausbildung von Akranie, Anenzephalie und Kyklopie. Wurde dagegen erst nach der Gastrulation Sauerstoff für kurze Zeit entzogen, kam es nur zu umschriebenen Mißbildungen.

Die BÜCHNERSchen Versuche lassen die Überlegung

zu, ob nicht auch im menschlichen Uterus die heranreifende Frucht kurzfristig einem Sauerstoffmangel ausgesetzt und so ein Anlaß für eine Mißbildung gegeben werden kann. Es ist durchaus denkbar, daß ein schlechter Nidationsgrund, schlechte plazentare Sauerstoffversorgung und Narben einen solchen Zustand herbeiführen können. Die Phasenspezifität der einzelnen Mißbildungen läßt sich mit Sauerstoffmangel genauso nachweisen wie mit einem anderen Agens.

RÜBSAAMEN und NAUJOKS haben die entsprechenden Versuche am Hühnchenembryo durchgeführt, indem sie den Embryo zu verschiedenen Zeiten dem Sauerstoffmangel aussetzten. Leider kann man aber später an einer bereits ausgebildeten Mißbildung phänotypisch nicht mehr erkennen, ob sie genetischen oder exogenen Ursprungs ist.

KRONE stellt fest, daß bei Tubargraviditäten Mißbildungen vermehrt vorkommen. Die Tubargravidität kommt durch anatomische oder funktionelle Veränderungen des Eileiters zustande. Es ist verständlich, daß die Tube ein denkbar unphysiologisches Eibett ist. Die Ernährung muß zwangsläufig schlechter sein als bei einem richtig nidiertem Ei im Uteruscavum. Diese Tatsache nimmt KRONE zum Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen im Sinne der Forschung nach einem unphysiologischen Eibett.

Es fällt ihm die hohe Zahl von mongoloiden Kindern auf, die von Müttern über 44 Jahren geboren werden. Sie ist achtmal höher als bei Müttern jüngeren Alters. Es besteht aber keinesfalls eine Beziehung zum Altersunterschied der Eltern. KLEBANOW und HEGNAUER glauben vielmehr, daß eine Keimschädigung infolge der sekundären germinalen Insuffizienz der Ovarien der Mutter eintritt. Aber in höherem Alter sind nicht nur die generativen, sondern auch die hormonalen Funktionen beeinträchtigt. Daraus aber resultiert eine Eibettstörung und mangelhafte Energieversorgung. In das Bild der hormonal beding-

ten Eibettstörung paßt aber auch die Tatsache, daß das mongoloide Syndrom auch bei Kindern sehr junger Mütter angetroffen wird, denn bei sehr jungen Müttern ist der Hormonkreislauf möglicherweise noch nicht voll wirksam eingespielt. DÜRR u.a. weisen darauf hin. Die Zahl der Geburten spielt keine Rolle bei der Entstehung einer Eibettstörung. (KRONE)

Anders verhält es sich mit vielen Eingriffen am Uterus. KRONE untersuchte die Mütter von 305 mißbildeten Kindern. Als Kontrollgruppe wurden 2000 Mütter von gesunden Kindern untersucht. KRONE fand dabei in der Gruppe I 24,6 % Frauen, die einen Abort oder eine Abrasio durchgemacht hatten. In der Kontrollgruppe waren es nur 16,9 %. Ähnlich verhält es sich mit den Zyklusanomalien; in der Gruppe I waren es 21,6 %, in der Kontrollgruppe nur 15,1 %. Das fehlerhafte Eibett ist bei den Zyklusanomalien wohl auf die hormonale Dysregulation zurückzuführen. Die übrigen Punkte KRONES (Fieber in der Frühgravidität, Blutungen, Salpingitiden, Myome usw.) lassen nicht so deutliche Unterschiede erkennen. Es ist aber bei Narben oder Myomen denkbar, daß sie erst dann zu Eibettstörungen führen, wenn das Ei gerade dort einen Platz zur Nidation sucht.

Nach jedem Abort und jeder Geburt verändert sich das Schleimhautgefüge sehr einschneidend. Tritt eine Konzeption sehr bald nach einem solchen Ereignis ein, ist der Boden für eine Nidation natürlich denkbar schlecht. SEITZ beobachtete nach Abortus imminens vermehrt Mißbildungen. Er gibt dazu eine Zahl von 3,1 % an gegen normalerweise 1 %. Selbstverständlich darf auch nicht die Zahl jener vernachlässigt werden, die einen Abortversuch unternahmen und dadurch das Eibett empfindlich störten. Leider läßt sich die Zahl dieser Fälle nie genau eruieren, da die Frauen selten ehrlich auf eine solche Frage antworten.

Der Plazentabefund kann u.U. Aufschluß über vorliegende Eibettstörungen geben. Bei Eibettstörungen sind häufig pathologische Plazentabefunde zu erheben. So findet man einen normalen zentralen Ansatz der Nabelschnur im Verhältnis 2 : 1, einen stark exzentrischen im Verhältnis 1 : 2, eine Insertio velamentosa sogar im Verhältnis 1 : 5.

VI. Die Exogenese von Embryopathien

Wie schon vorher ausgeführt, haben einmal die Betrachtungen über die Exogenese von Mißbildungen im Mittelpunkt der Auffassungen gestanden. Heute wird übereinstimmend angenommen, daß eine reine Exogenese wohl sehr selten ist. Vielmehr sind die Bemerkungen VOGELs und WIEDEMANNs von außerordentlicher Wichtigkeit:

1. Die Empfindlichkeit gegen ein potentiell
Teratogen ist maßgeblich vom Genotyp abhängig.
2. Teratogene Noxen verschieben den Schwellen-
wert für das Auftreten genetisch bedingter
Anomalien.

Auch kann man nicht sagen, diese oder jene Noxe mache dieses oder jenes Schadensbild. Es besteht keine Noxen sondern eine Phasenspezifität. WIEDEMANN spricht von sensiblen Phasen, die besonders störanfällig sind. Diese Phasen sind durch biochemische Differenzierungen ausgezeichnet und gehen den morphologischen Differenzierungsphasen in einem mehr oder minder großen Zeitabstand voraus. Für die einzelnen Organe sind sie verschieden.

1. Röntgeno- bzw. aktinogene Embryopathien

Das erste gesicherte Beispiel einer Exogenese von Mißbildungen beim Menschen sind die Strahlenschäden. Über die Mutationsratenerhöhung durch ionisierende Strahlung wurde bereits vorher berich-

tet. Kinder, die durch Strahlen geschädigt wurden, zeigen in erster Linie Mikrozephalie, Kolobom und Katarakt. Außerdem kommt es zur Dysodontie und allgemeinen wie lokalen Wachstumsstörungen. In erster Linie gefährdet sind natürlich Kinder von Röntgenpersonal und mit höheren Dosen bestrahlten Müttern.

2. Virusinfektionen

Die Entdeckung GREGGs, daß Rubeola-Viren Mißbildungen verursachen können, löste 1941 von Neuem eine Überbewertung der Exogenese als Ursache von Mißbildungen aus. Die Auswirkungen sind natürlich abhängig von größeren oder kleineren Epidemien und der Virulenz der Erreger. GREENBERG rechnet mit einem Gefährdungsgrad von 10 - 25 %. Entsprechend höhere Raten sind im Rahmen einer Epidemie oder Erkrankung in den ersten acht Wochen der Gravidität zu erwarten.

Das GREGG-Syndrom äußert sich in connatalen Herzvitien (1 - 4 % aller Herzvitien werden durch Rubeola hervorgerufen), besonders aber in Taubheit und Katarakt.

Man hat die verschiedensten Virusinfektionen während der Frühgravidität als fakultativ teratogen bezeichnet. Viren mit sogenannter langsamer Gewebewirkung (wie auch das Rubeola-Virus) stehen im Mittelpunkt der Debatte. Zu ihnen gehören die Erreger der Masern, des Mumps und der Hepatitis epidemica. Doch auch Poliomyelitis-, Grippe- und andere Viren sind in der Diskussion. Es können bis jetzt aber keine bindenden Aussagen über ihren teratogenetischen Effekt gemacht werden. Wahrscheinlich kommt es zur Mißbildung, weil die Nukleinsäuren von dem Virus besetzt werden, das ja selbst aus Nukleoproteiden besteht.

3. Allgemeine oder spezielle Nahrungs- fehlkompositionen

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, beim Menschen den ursächlichen Zusammenhang von Nahrungsfehlkompositionen und Mißbildungen nachzuweisen. Anders verhält es sich mit "transportativen Wirkstoffmängeln", die etwa bei einer Tubargravidität bestehen. Aber auch Vitaminmangel hat nicht nachweislich zu Mißbildungen geführt. Zwar sind Mißbildungen nach langen Haftzeiten oder langem Aufenthalt in Gefangenenlagern beobachtet worden, sie sind aber nicht mit dem Vitaminmangel in Zusammenhang zu bringen, sondern mit der hormonalen Dysregulation, die sich aus der sogenannten Haft- oder Fluchtamenorrhoe erklärt.

Die Versuche mit allgemeinen oder speziellen Nahrungsfehlkompositionen sind ausnahmslos an Tieren vorgenommen worden. Man experimentierte entweder mit dem Mangel oder dem Überangebot an Eiweiß, Vitaminen, Spurenelementen. Bekannt sind die Versuche BÜCHNERS mit Sauerstoffmangel. Alle diese Einwirkungen führen zu Störungen der Zellversorgung. Es kommt zu Dysregulationen und Enzymblockaden, insbesondere durch verschiedene Zell- und Stoffwechselgifte.

Sehr aufschlußreich sind die Experimente LANDAUERS, MOSELEYS u.a.. Sie injizierten in den Dottersack des Hühnchenembryos Insulin und erzeugten dadurch eine künstliche Hypoglykämie. Durch die Störung der oxydativen Stoffwechselvorgänge auf Grund des Substratmangels kam es zu schweren Mißbildungen.

Durch Zuführen von Blausäuren oder Kohlenmonoxyd kann man dieselben Ergebnisse hervorrufen wie durch Sauerstoffmangel. Durch Cyanwasserstoff wird zusätzlich noch die Nukleoproteidsynthese empfindlich gestört.

4. Iatrogen durch Medikamente hervorgerufene Embryopathien

Eine nicht geringe Rolle spielen iatrogen hervorgerufene Embryopathien. Als Letztes sind die schweren Schäden nach Thalidomideinnahme bekannt geworden. Aber auch andere Medikamente sind zumindest fakultativ teratogen. So wurden in den letzten Jahren mehr als 100 Fälle beobachtet, bei denen nach der Anwendung von Androgenen, gestagenen Testosteronderivaten und selbst Oestrogenen zu Beginn oder vor Beendigung der 10. Woche der Gravidität Mißbildungen auftraten (WIEDEMANN). Die Oestrogene wirken wahrscheinlich über eine Stimulation der Androgenproduktion der Nebennierenrinde der Frucht. Die Ergebnisse sind aber noch nicht sicher und bedürfen weiterer Klärung. HARRIS und ROSS verdächtigen auch die Cortisonkörper der Teratogenese, doch auch darüber liegen noch keine sicheren Ergebnisse vor.

Es ist mißig, darauf hinzuweisen, daß Cytostatica selbstverständlich in der Schwangerschaft höchst gefährlich und kontraindiziert sind. Vor Jahren war in den USA ein therapeutisches Abortivum stark im Gebrauch, der Folsäureantagonist Aminopterin. Kam es dabei nicht zu dem gewünschten Abort, beobachtete man häufig multiple Mißbildungen wie Radius hypoplasien, Klumpfüße und Ohrverbildungen (WARKANY).

DIAMOND wies auf die teratogenetische Aktivität des Myleran und Mercaptopurin hin. Im Rattenversuch erwies sich ein anderes Medikament als stark teratogen. Es handelt sich um ein Antidiabeticum von Sulfonamidcharakter, das Carbutamid Z 55. Als etwas weniger teratogen erwies sich das Tolbutamid D 860.

Eine Arzneimittel-Embryopathie stärksten Ausmaßes wurde durch das Thalidomid hervorgerufen. Aufmerksam wurde man, nachdem sich seit 1958 die Fälle mit Phokomelie häuften und seit 1960 ein neues Syn-

drom bekannt wurde, das sich in Amelien, kombiniert mit Mißbildungen der inneren Organe manifestierte. KOSENOW und PFEIFFER sprachen 1961 auf Grund von Zwillingsobservationen von einer "intoxikationsartigen Noxe". LENZ wies dagegen auf das Thalidomid hin, da es in 17 von 20 Anamnesen zu Mißbildungen aus seiner Klinik auftauchte. Auffallend war die Zunahme schwerster Gliedmaßenmißbildungen in der ganzen Bundesrepublik. LENZ empfing auf Grund seiner Publikation bald Briefe aus aller Welt mit den gleichen Angaben. Diese Art der Mißbildungen wurde nur in Ländern beobachtet, in denen Thalidomid verkauft wurde, nicht aber in den USA und den Ostblockstaaten. Auch der enge zeitliche Zusammenhang zwischen Thalidomideinnahme und der Entwicklungsphase der geschädigten Organe spricht dringend für die ursächliche Beteiligung des Thalidomids. Die kritische Phase reicht vom 37. bis zum 50. Tag nach der letzten Menstruation oder vom 27. bis 40. Tag post conceptionem, wenn dieser Termin bekannt ist. LENZ glaubt, daß die Auswirkung selbst einer Tablette Thalidomid verheerend ist, wenn sie in dieser Zeit eingenommen wurde. Nach seiner Meinung sei kein Fall von Thalidomideinnahme in der kritischen Phase bekannt geworden, der nicht zu Mißbildungen geführt hätte. Die Dosis spielt wahrscheinlich für die Schwere der Erscheinungen keine Rolle, lediglich der Zeitpunkt der Einnahme. Bei früher Zufuhr findet man schwerste Armmißbildungen, während die spätere Einnahme relativ leichtere Erscheinungen hervorruft wie z.B. eine Daumenhyperphalangie oder Ohrmißbildungen. In Hamburg wurden 0,17 % aller Neugeborenen von den Auswirkungen des Thalidomids betroffen. 50 % zeigten Mißbildungen der Arme, 25 % der Arme und Beine, 15 % wurden ohne Ohren geboren.

Wahrscheinlich ist das Phthalsäureimid verantwortlich für diese schwere Embryopathie (FAIGLE, KEEERLE, RIESS und SCHMID). Das Doriden zeigt eine ähnliche chemische Konstitution wie das Thalidomid, besitzt aber nicht diese Phthalsäureimidgruppe. Doriden soll nicht teratogen aktiv sein.

5. Allgemeine Vorschläge zur Prophylaxe (nach WIEDEMANN)

WIEDEMANN macht in seiner Arbeit über die Exogenese von Embryopathien einige Vorschläge zur Prophylaxe von Mißbildungen, die hier aufgegriffen werden sollen.

Die Gefahr der Röntgenstrahlen ist allgemein bekannt, aber selten werden die nötigen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, um Patienten und Personal ausreichend vor der Strahlenwirkung zu schützen. WIEDEMANN fordert, Frauen im gebärfähigen Alter nur post menstruationem zu röntgen, um der Gefahr einer Bestrahlung in den ersten Schwangerschaftswochen zu entgehen, zu einem Zeitpunkt nämlich, da Arzt und Patientin noch nichts von dem Bestehen einer Gravidität wissen. Ebenso soll die Anwendung von Isotopen und Ultraschall nur in diese Zeit fallen.

Kaum realisierbar, doch nichtsdestoweniger von großer Wichtigkeit ist die Expositionsprophylaxe gegen Infektionen. Die Frau in der Frühgravidität sollte Massenveranstaltungen und den Kontakt mit erkrankten Personen meiden. Bei einer Rubellalexposition im Mens I - VI ist eine gehörige Dosis γ -Globulin indiziert. Pockenschutzimpfungen sind möglichst nicht durchzuführen. Wenn eine solche aber schon nötig ist, nur unter dem Schutz von Vakzine-Antigen und γ -Globulin. Gegen die SABIN-Impfung sind bis heute keine Verdachtsgründe aufgetaucht.

Eine Gravida mit Dysendokrinie gehört in fachärztliche Behandlung. Die Gefahr der oralen Antidiabetica wurde dargelegt. Auch bei den Sexualhormonen und den Thyreostaticis ist Vorsicht geboten. Eine Cortisonbehandlung ist möglichst zu vermeiden, obwohl ihr teratogenetischer Effekt noch nicht eindeutig erwiesen ist. Cytostatica sind selbstverständlich absolut kontraindiziert.

VII. Mechanistisch zu erklärende Mißbildungsformen

Vor der Jahrhundertwende wurden alle Mißbildungsformen mechanistisch erklärt. Heute wissen wir mehr über die komplizierten Zusammenhänge, die zu einer Mißbildung führen können. Die Zahl der Mißbildungen, die man auf eine amniogene Beeinträchtigung zurückführen muß, ist relativ klein. Wenn man eine mechanische Ursache diagnostizieren will, muß man Schmürringe nachweisen, oder es müssen an den spontan amputierten Gliedmaßen noch Reste von Amnionfäden zu sehen sein. Diese Amnionfäden können das Glied so umschnüren, daß die Zirkulation gestört wird. In der Folge der Zirkulationsstörung kommt es dann zur Nekrose, und das Glied wird spontan amputiert. Man muß die mechanischen Abschnürungen als intrauterine Unfälle ansehen. Deshalb ist es schon von vornherein unwahrscheinlich, daß eine amniogene Abschnürung vorliegt, wenn die Mißbildung auf beiden Seiten in gleicher Form ausgeprägt ist. Es ist auch denkbar, daß einmal ein endogener und ein mechanischer Faktor gemeinsam eine Mißbildung verursachen.

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit liegt darin, daß alle anderen Mißbildungen - außer der Hyperphalangie - ein ontogenetisches Stadium erkennen lassen. Ist ein solches Stadium nicht zu finden, spricht das mit großer Wahrscheinlichkeit für eine mechanisch entstandene Deformierung.

B Störungen der primitiven Handplatte

I. Die Formen der Syndaktylie

Bei vielen Mißbildungen von Hand und Fuß treffen wir auf das Bild der Syndaktylie, das mehr oder minder stark ausgeprägt sein kann. Der Begriff "Syndaktylie" selbst gibt keinen Aufschluß über die Pathogenese seiner einzelnen Erscheinungsform, sondern er ist rein morphologisch, entstanden in einer Zeit, als man noch keine subtilen Untersuchungen über die Herkunft dieser Mißbildung anstellte.

Es kann sich nach MÜLLERS Darstellung um eine "fortlaufende Verdoppelung oder rückläufige Verschmelzung" handeln. In jedem Fall ist also zu untersuchen, ob es sich um eine primäre Störung der Weichteilplatte oder um eine offene oder verdeckte Doppelung des Skeletsystems handelt.

Die Syndaktylie ist häufig zu sehen, besonders in der Form der hohen Teilung. MACCOLUM gibt eine Zahl von 1 : 2000 bis 1 : 2500 an. Liegt eine Syndaktylie auf Grund einer Weichteilschädigung vor, muß man die Störung vor allem in einer mangelnden Breitendifferenzierung suchen. Das Skelet hat sich zwangsläufig den veränderten Raumverhältnissen anzupassen, auch wenn ein Gen für normale Skeletentwicklung vorhanden ist. MÜLLER wehrt sich ganz entschieden dagegen, in einem solchen Fall von Genkopplung zu sprechen. Extreme Anpassung an veränderte Raumverhältnisse finden wir bei der Spalthand, bei der das Skelet weitgehend reduziert ist.

Die Syndaktylien sind keineswegs auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen. Auch bei der Polydaktylie kommt es in vielen Fällen zur Syndaktylie. Die Syndaktylie findet ihre Erklärung darin, daß eine ausreichende Strahlendifferenzierung eines Zuviels an Skeletmasse in einer normalen Handplatte nicht stattfinden kann. Die Syndaktylie ist

hier rein sekundärer Natur.

Exogen bedingte Syndaktylien kommen auch vor, spielen aber in ihrer Zahl kaum eine Rolle. Von ihnen wird noch an anderer Stelle zu reden sein.

Entscheidend für das Verständnis der Syndaktylien dürfte auch der Hinweis WERTHEMANNs sein, daß die Sonderung der Skeletanlage in die einzelnen Strahlen zeitlich der entsprechenden Differenzierung der gemeinsamen Weichteilplatte vorangeht. Das erklärt auch die Ausprägung von Skeletstrahlen in der sonst ungegliederten Platte beispielsweise einer Löffelhand.

1. Die totale Syndaktylie, die Löffelhand

Bei der Löffelhand treffen wir die stärkste Ausprägung der Syndaktylie. In ihrer Form gleicht sie auch am ehesten einer enorm vergrößerten primitiven Handplatte, bei der die Ausbildung der einzelnen Finger noch nicht stattgefunden hat. Die einzelnen Skeletstrahlen lassen sich meist durch die gemeinsame Gewebsplatte durchtasten. Häufig sieht man Bilder, als sei der Hand ein Fausthandschuh übergestülpt, denn nicht selten ist der I. Strahl abge sondert und frei beweglich. Es werden aber auch Fälle beschrieben, in denen alle Strahlen in die Hautplatte eingebettet sind (HILGERS, NIGST u.a.).

Fast regelmäßig ist die Löffelhand kleiner als eine normale Hand. In ihr drückt sich ja auch ein Weichteilmangel aus, weshalb es nicht zur regelrechten Fingerdifferenzierung kommt. Meistens zeigen die Skeletanteile Folgen der Raumbeengung. Besonders peripher kann es zur vollständigen Strahlenunterdrückung oder -verschmelzung kommen (JOACHIMSTHAL). Einzelne Knochen können synostosiert oder auch minderentwickelt sein. Die Nägel bilden häufig ein fortlaufendes Band.

NIGST beobachtete ein Kind, das links eine Löffelhand und rechts einen Vorderarmdefekt im mittleren oberen Drittel hatte. ESAU beschreibt ein anderes Kind mit einer Löffelhand, dessen Schwester einen totalen Unterarmdefekt aufwies. Daraus ließe sich schließen, daß die Löffelhand eine Vorstufe zu gewissen Totaldefekten darstellen kann.

Es wird als sicher angenommen, daß Löffelhände eine endogene Störung als Ursache haben, obwohl sie nur sporadisch und nicht familiär aufzutreten pflegen. Sie ist gemeinhin auch nur einseitig ausgeprägt. Doch MÜLLER weist auch darauf hin, daß extreme Grade einer Anomalie nur geringe Erbllichkeit und einseitiges Auftreten zeigen. SCHÖNENBERG beschreibt das typische APERTsche Syndrom als Folge einer Neumutation bei Vätern über 40 Jahren.

Im Falle B.v.N. ♂, geb. 15.6.41, Alter bei der Untersuchung (= A.b.U.) 4 Jahre, handelt es sich um eine Löffelhand links mit gesondertem I. Strahl. Die Hand scheint wie von einem Fausthandschuh umschlossen. Durch die Haut lassen sich die einzelnen Knochenstrahlen tasten, deren aktive Beweglichkeit aber nicht feststellbar ist. Es finden sich zwei breite Nagelbänder. Der Daumen ist aktiv und passiv frei beweglich, und der Junge gebraucht die Hand sehr geschickt.

Im Röntgenbild werden auch Unregelmäßigkeiten des Skeletsystems offenbar (Abb. 1). Am Metacarpale II sind eine distale und eine proximale Epiphyse ausgebildet; die Metacarpalia III und IV fehlen dagegen bis auf die Köpfchen. Der Weichteilmangel hat ihr Wachstum stark behindert. Auch an den Mesophalangen sind Raummangelsymptome ausgebildet. Die Mittelglieder III und IV fehlen vollständig, und das V. ist nur rudimentär angelegt. Die Endphalangen III - V sind zwar angelegt, aber distal syn-

ostotisch verbunden. Die Handwurzelkerne fehlen bis auf das Os hamatum.

Auch in diesem Fall ließ sich eine Erbllichkeit nicht nachweisen, auch keine anderen Mißbildungen in der Familie. Gelegentlich sieht man nämlich Löffelhände in Syndaktylifamilien.

2. Die Syndaktylie einzelner Strahlen

a) Die cutane Syndaktylie

Bei dieser Form der Syndaktylie ist die Raumbegrenzung noch nicht so groß, daß die Skeletanteile nicht ganz normal ausdifferenziert wären. Prädilektionsstellen sind der 3./4. Finger oder die 2./3. Zehe. Die linke Seite soll häufiger betroffen sein als die rechte. Auch findet man Syndaktylien häufiger beim männlichen Geschlecht als beim weiblichen. MACCOLUM gibt dazu ein Verhältnis von 63 % : 37 % an. Syndaktylien treten häufig familiär gebunden auf mit auffälliger Konstanz von Lokalisation und Ausdehnung. Der Erbgang ist dominant und von großer Penetranz. Trotzdem sind auch in solchen Familien schwerste Mißbildungen, etwa im Sinne der Löffelhand, beobachtet worden (THOMSEN).

Man versuchte aus der Tatsache, daß in einzelnen Familien nur die männlichen Mitglieder befallen waren, zu konstruieren, daß das Gen für Syndaktylie im y-Chromosom zu suchen sei. Diese Auffassung läßt sich aber nicht halten, da auch Frauen Syndaktylien zeigen.

Das typische Bild einer cutanen Syndaktylie zeigt L.H.♂ geb. 30.1.35. Die 3. und 4. Finger beider Hände sind bis kurz vor die Fingerkuppen zusammengewachsen. Auf jedem Finger sitzt ein einzelner wohlgebildeter Nagel. Das Skelet ist ganz normal ausdifferenziert.

Bei Th.K.♂, geb. 10.9.47, A.b.U. 4 Monate, liegen die Verhältnisse etwas anders. Die Erblichkeit ist nicht einwandfrei nachzuweisen, da das Kind unehelich ist. Hier hat sich die Syndaktylie zwischen 4. und 5. Finger links ausgebildet, wobei der 4. Finger durch einen Hautzug in Beugestellung gehalten wird. Soweit das Röntgenbild durch die starke Beugestellung beurteilbar ist, sind die Skelettdifferenzierungen durchaus normal.

Auch bei J.Sch.♂, geb. 7.10.40, A.b.U. 2 1/2 Jahre, ist eine cutane Syndaktylie am 4. und 5. Finger, diesmal allerdings rechts, ausgebildet. (Abb.2) Auffällig ist jedoch die Hypoplasie des V. Strahles. Die Syndaktylie hat hier offenbar zu einer weiteren Störung des Skelets geführt. Besonders betroffen sind Mittel- und Endglied. Schon das Grundglied zeigt am radialen Rand eine tiefe konkave Einschwü-
gung. Noch stärker ist dieser Schwung beim Mitt-
glied, das zudem noch höhenreduziert ist. Die Telephalanx ist zwar wohlgestaltet, aber zu klein. Wir glauben nicht, daß hier eine primäre Störung des Skeletblastems vorliegt, denn es ist unerfindlich, warum nicht ein normales Weichteilblastem zur Dekkung eines kleineren Strahles ausreichen sollte. Auch hier wird es sich also um eine primäre cutane Syndaktylie handeln.

Nicht selten bietet sich äußerlich das Bild einer Syndaktylie mit ursächlicher Weichteilschädigung. Erst das Röntgenbild bringt Aufschluß über eine larvierte Polydaktylie, die zuweilen nur in verdickten Phalangen Ausdruck findet, da zwei Strahlen sekundär durch Raumangel wieder verschmelzen können.

Solche Verhältnisse liegen bei A.K.♀, geb. 13.2.37, A.b.U. 13 Jahre, vor; ihre Mutter weist

die gleiche Mißbildung auf. Äußerlich sieht man eine Hautbrücke zwischen dem 3. und 4. Finger rechts bis kurz vor dem Endglied. Es fällt eine doppelte Nagelbildung auf dem 4. Finger auf. Bessere Aussagen können durch das Röntgenbild gemacht werden. (Abb.3)

Der III. Strahl ist nach ulnar vom Mittelgelenk aus abduziert, bedingt durch die Syndaktylie. Am IV. Strahl nun findet sich die äußerlich nicht sichtbare Polydaktylie. Am distalen Ende der Mesophalanx gabelt sich der Knochen. Darüber sitzt eine breite, plumpe Endphalanx mit einer zentralen Knochenlücke. Es handelt sich hier offenbar um zwei aus Raumangel distal und proximal wieder verschmolzene Endglieder. Der durch die Polydaktylie verursachte Raumangel drückt sich in der Syndaktylie aus. Der Raumangel in den Weichteilen aber wiederum bedingt das Verschmelzen der beiden Endphalangen.

b) Die ossäre Syndaktylie

Eine weitergehende Form der Syndaktylie ist die ossäre, in der das Raumproblem noch deutlicher wird. Hier ist so wenig Platz in der reduzierten Handplatte, daß einzelne Skeletanteile verschmelzen. Auch STRÖER hält diese Verschmelzung für sekundär.

Äußerlich bietet M.R.♀, geb. 19.9.56, A.b.U. 8 Monate, das Bild der besprochenen cutanen Syndaktylie. Es sind die 3. und 4. Finger beider Hände betroffen. Der älteste Bruder dieses unehelich geborenen Kindes hat ebenfalls eine Syndaktylie des 3./4. Fingers der linken Hand.

Der Allgemeinbefund des Kindes ist verdächtig auf mongoloides Syndrom. Lokal zeigt sich auf den in einer gemeinsamen Gewebsplatte steckenden 3./4. Fingern ein breites Nagelband mit einer Einfurchung.

Im Röntgenbild sieht man, daß die beiden Endphalangen III/IV rechts im distalen Anteil zusammen-

gewachsen sind. (ABB.4) Offensichtlich hat hier der Raum nicht für eine freie Entwicklung der beiden Endglieder ausgereicht. Das übrige Handskelet ist gut ausdifferenziert und durchaus altersentsprechend entwickelt. Das einseitige Auftreten der Synostose bei beidseitig ausgeprägter Syndaktylie spricht für ihren sekundären Charakter.

3. Die hohe Teilung

Ein sehr häufig beobachtetes Familienmerkmal stellt die hohe Teilung dar. Sie ist als eine nicht voll ausgebildete Syndaktylie anzusehen. Die Verwachsungen reichen nur bis etwa in die mittlere Höhe des Grundgliedes. Besonders häufig findet man sie zwischen der 2. und 3. Zehe ausgebildet. SCHOFIELD beobachtete die hohe Teilung in seiner eigenen Familie über drei Generationen. Nur die männlichen Familienmitglieder zeigten diese Mißbildungsform. Auch in der Familie des Autors läßt sich die hohe Teilung der 2./3. Zehe links über drei Generationen in der männlichen Linie verfolgen. Es läßt sich aber aus diesem Befund nicht ersehen, daß das Gen für die hohe Teilung in das y-Chromosom zu lokalisieren sei, da auch Frauen Trägerin dieser Mißbildung sein können. Da sie keine Beschwerden macht, fällt sie den Trägern häufig nicht einmal auf.

WEIDENREICH (1923) mißt der hohen Teilung der 2./3. Zehe eine phylogenetische Bedeutung bei. Es soll sich um ein Klettermerkmal handeln. Er nennt diese Form Zygodaktylie. Kletternde Affen sollen die vereinigte 2./3. Zehe als Klammerhaken verwenden.

Bei A.T.♂, geb. 28.6.54, A.b.U. 9 Monate, findet sich das Phänomen der hohen Teilung zwischen allen Grundgliedern beider Hände. Spätestens im oberen Drittel des Grundgliedes teilen sich die Finger. Die Bewegungen der Finger sind frei, aber in den Handgelen-

ken bildet sich eine leichte volare Beugekontraktur aus, für die röntgenologisch keine Erklärung gefunden werden kann. Außerdem hat das Kind noch beidseitig Klumpfüße.

Über die Entstehung der Mißbildung kann keine Aussage gemacht werden, da das Kind unehelich ist. Aus der Familie der Mutter sind keine Mißbildungen bekannt.

Auch bei D.P.♂, geb. 8.2.48, A.b.U. 6 1/2 Jahre, sind die Finger II - V bis nahe zum Mittelgelenk verwachsen. Röntgenologisch entspricht das Handskelet vollkommen der Norm. Dieselbe Mißbildung läßt sich an den Füßen beidseitig nachweisen. Auch dieses Kind ist unehelich. Aus beiden Familien ist eine erbliche Belastung nicht bekannt.

4. Syndaktylien auf Grund amniogener Beeinträchtigung

Einen Teil der Syndaktylien kann man als Folge amniogener Beeinträchtigung erkennen, d.h. sie sind die Folge einer mechanischen Beengung. Diese Mißbildungsformen sind meist schon äußerlich zu erkennen, doch manchmal kann auch das Röntgenbild einen gewissen Aufschluß geben. UNTERRICHTER sieht für eine amniogene Beteiligung das Bestehenbleiben von Narben oder das Fehlen von Fingernägeln als Beweis an. Aus dem Fehlen der Fingernägel Rückschlüsse zu ziehen, ist aber gefährlich, da sie auch bei kongenitalen Mißbildungsformen fehlen können.

a) Spitzensyndaktylie

Sind Finger nur in ihrem distalen Anteil syndaktyl gebunden, taucht sofort der Verdacht auf, daß es sich hier um eine Mißbildung handelt, die erst nach Abschluß der Handdifferenzierung gesetzt wurde,

denn wie bereits vorher festgestellt, lassen sich alle Mißbildungen der Hand aus der Ontogenese erklären, d.h. sie gleichen in ihrer Form einer Phase der Handentwicklung. Da aber die Fingerdifferenzierung durch Rückbildung der Interdigitalmembranen von peripher nach zentral fortschreitet, kann die Spitzensyndaktylie nicht ein ontologisches Stadium darstellen. Es kann angenommen werden, daß die schon frei differenzierten Finger durch einen mechanischen Effekt gefesselt wurden und so sekundär in ihren distalen Anteilen wieder verschmolzen. Diese Mißbildung gehört also gar nicht in die Störungen der primitiven Handplatte, wird aber beschrieben, um Verwechslungen auszuschließen. Zwischen den Basen dieser Finger sind Lücken vorhanden, die für eine Sonde durchgängig sind. Häufig sind die Endphalangen nicht mehr vorhanden.

Bei K.B.♂ geb. 8.7.62, A.b.U. 6 Wochen, besteht eine Spitzensyndaktylie in klassischer Ausprägung. An der linken Hand sind die Finger II - IV bouquettartig in Höhe der Endgelenke miteinander verbunden. Die Zwischenräume an der Fingerbasis sind für eine Sonde gut durchgängig. Der Daumen der linken Hand ist ganz normal angelegt. Der Kleinfinger ist am Ende allerdings knollig aufgetrieben über einem Schnürring. Die Finger II - IV sind gemeinsam frei streckbar, der Faustschluß ist allerdings nur eingeschränkt möglich.

Auch beide Füße sind mißbildet. Rechts besteht ein Klumpfuß, während links die 1. Zehe bis auf einen kleinen Stummel fehlt. Die 2. Zehe ist überhaupt nicht vorhanden.

Im Röntgenbild der linken Hand zeigt sich, daß nur der I. Strahl normal ausgebildet ist. Die Strahlen II - IV haben nur je zwei Phalangen. Die abschließenden Glieder sind so angeordnet, daß ihre Enden aufeinander zeigen. Vom V. Strahl ist nur die Grundphalanx angelegt. Im distalen Drittel dieses Gliedes

projiziert sich ein Schnürring. Die Handwurzelkerne sind noch nicht angelegt.

Das Kind ist unehelich und wurde drei Wochen vor dem errechneten Termin geboren. Eine Familienbelastung kann nicht nachgewiesen werden. Auch sonst ist die Anamnese vollkommen leer.

Schwerste Mißbildungen zeigt das Kind S.B.Q geb. 21.11.62, A.b.U. 6 Wochen. Hier besteht eine seltsame Verquickung von genetischen und mechanischen Faktoren, die zu sehr verschiedengestaltigen Mißbildungen führten.

Die linke Hand ist bis auf den Daumen von einer gemeinsamen Gewebsplatte umschlossen. Auf den ersten Blick scheint es sich um eine Löffelhand aus endogener Ursache zu handeln. Aber bei genauerer Inspektion sieht man zwischen dem IV. und V. Strahl eine kleine, für eine Sonde durchgängige Öffnung in der Gegend der mutmaßlichen Grundphalanx. Sicher ist also der kleine Finger durch einen mechanischen Faktor an den Ringfinger gebunden. Auch der Daumen wird durch einen kleinen Hautzug etwas an die Gewebsplatte herangezogen. Die Finger scheinen etwas zu kurz zu sein. Nägel sind nur auf dem Daumen ausgebildet. Über dem radialen Rand der gemeinsamen Gewebsplatte sitzt noch eine kirschkernegroße Hautbeere. Sie scheint durch einen Amnionfaden abgetrennt zu sein. Der Faustschluß ist in der Handplatte beschränkt möglich.

Rechts sind die Finger I - III an den Spitzen miteinander verwachsen. Die proximalen Lücken sind für eine Sonde durchgängig. Die Länge der Finger scheint reduziert. Über den vereinigten Spitzen der drei ersten Finger sind drei kleine Bürzel sichtbar, die wohl als Reste der Endglieder angesehen werden müssen. Der 4. Finger wird durch eine schmale Hautbrücke an den 3. herangezogen. Außerdem ist an diesem Finger ein Schnürring ausgebildet, der die Diag-

nose der mechanischen Beeinträchtigung noch sicherer macht. In distalen Drittel des Ringfingers ist ein kirschkerngroßer Hautanhang zu sehen. Auf dem 5. Finger ist nur noch ein Nagelrest auszumachen, während der Daumen einen wohlgebildeten Nagel trägt.

Beide Füße sind ebenfalls mißbildet. Am linken Fuß ist in Korrespondenz zur linken Hand ein Löffelfuß ausgebildet. Unter der vollkommen ungegliederten, nagellosen Hautplatte lassen sich die Zehentasten. Hier deutet nichts auf eine amniogene Beteiligung hin. Es muß an eine endogene Entstehung der Mißbildung gedacht werden. Außerdem besteht ein Klumpfuß.

Der rechte Fuß steht in Hakenstellung. Er trägt drei Zehen, von denen nur die erste normal geformt ist. Die 2. Zehe weist einen Schnürring auf. Ein Nagel ist nicht vorhanden, stattdessen ist eine Einziehung sichtbar. Die 3. Zehe, wahrscheinlich die 5., ist genau so lang wie die 2.. Zwischen beiden ist ein tiefer Spalt ausgebildet.

Außerdem finden sich über dem BWK XII ein Haemangiom und im oberen Anteil der Rima ani apfelkerngroße Hautanhängsel. Die linke Ohrmuschel ist trichterförmig ausgebildet. Ihr Relief ist sehr flach und wenig ausgeprägt.

Röntgenologisch bietet sich folgendes Bild (Abb. 5 u. 6): An der linken Hand ist das Metacarpale I adduziert. Die Phalangen des Daumens projizieren sich unter des II. und III. Strahl. Handwurzel und Mittelhand sind unauffällig. Anders verhält es sich mit den Phalangen. Der II. Strahl besteht nur aus einem plumpen Grundglied, über dem sich zwei stachelkopfgroße Knochenrudimente projizieren. Auf dem III. Strahl kommt nur ein breites Grundglied zur Darstellung, das distal einen knopfförmigen Fortsatz trägt. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um die assimilierte hypoplastische Mittelfalange. Der IV. Strahl besitzt ebenfalls nur ein Grundglied.

und der V. Strahl zusätzlich noch eine hypoplastische Mesophalanx.

Ein anderes Bild bietet sich an der rechten Hand. Auch hier ist das Metacarpale I adduziert. Über dem Metacarpale II projizieren sich zwei gegeneinander verlagerte Phalangen übereinander. Bei beiden handelt es sich um Grundphalangen. Eine stark taillierte, etwas längere Phalanx wird man dem I. Strahl zuordnen müssen. Das Endglied ist wahrscheinlich an das Grundglied assimiliert. Der II. Strahl besitzt nur eine Grundphalanx. Auch der III. und IV. Strahl haben nur eine Phalanx, die des dritten ist aber nur unscharf konturiert. Zwischen diesen beiden Gliedern stellt sich ein dreieckförmiges Schaltstück dar. Der V. Strahl schließlich besteht aus zwei Phalangen.

Am linken Fuß läßt sich auch röntgenologisch eine deutliche Klumpfußstellung nachweisen. Nur die fünf Grundphalangen sind ausgebildet.

Der rechte Fuß besitzt nur drei Metatarsalia, von denen das II. besonders schlank ausgebildet ist. Der I. Strahl erweist sich als normal, beim II. sind jedoch überhaupt keine Zehenglieder ausgebildet, während der III.(V.) nur ein einziges trägt.

Aus der Familienanamnese lassen sich keine Besonderheiten berichten. Bei der Geburt sei nur wenig Fruchtwasser vorhanden gewesen. Sonst sei aber Schwangerschaft und Geburt völlig normal verlaufen. Im III. Monat habe die Mutter an der Polioschluckimpfung teilgenommen und kurzfristig Penicillin einnehmen müssen. Man kann aber diese mechanisch entstandenen Mißbildungen nicht unbedingt mit diesen Ereignissen in Zusammenhang bringen. Eher läßt sich denken, daß die geringe Fruchtwassermenge Anlaß zur Lösung von Amnionfäden geben kann.

b) Nachweis von Schnürfurchen

Ein weiterer wichtiger Hinweis auf mechanische Ursachen von Mißbildungen sind Schnürringe oder

Schnürfurchen. SCHÖNENBERG warnt allerdings davor, das Vorhandensein von Schnürfurchen überzubewerten. Das gleichzeitige Auftreten von Mißbildungen an anderen Extremitäten lassen sie als Ursache ausscheiden.

Die Schädigungen können sehr unterschiedlich sein, je nach dem Grad der Beeinträchtigung durch die Schnürfurche. So hat BLACKFIELD eine Einteilung in drei Stufen vorgenommen:

1. Flache Furchen, die im Laufe der weiteren Entwicklung vollständig verschwinden können.
2. Tiefe Einschnürungen, die bis in das subcutane Fettgewebe und die Muskulatur reichen.
3. Sehr tiefe Einkerbungen, die fast den Knochen erreichen. Diese Schnürringe III. Grades können die Knochenentwicklung hemmen, u.U. auch zur Pseudarthrose führen. Distal von ihnen findet man meist als Ausdruck der Zirkulationsbehinderung Lymphstauung und ein Oedem.

Daß Abschnürungen solcher Art zu schweren Mißbildungen führen können, hat DEBRUNNER durch seine tierexperimentellen Untersuchungen sichergestellt. Er umwickelte die Pfoten von Kaninchen- und Hundefoeten 1 - 2 Wochen vor dem zu erwartenden Wurf mit einem einmal geknoteten Seidenfaden. Zur Wurfzeit wurde die Frucht per sectionem entwickelt. Der Seidenfaden konnte meist nicht wiedergefunden werden. An seiner Stelle fand sich im günstigsten Falle eine flache Furche, häufig aber eine tiefe Einschneidung, unter der Haut, Subcutis und Muskulatur nekrotisch geworden waren. Nicht selten beobachtete DEBRUNNER auch eine Stummelbildung der Gliedmaße oder die abstoßung des ganzen Laufes. SCHEFFNER meint auf Grund der letztgenannten Tatsache, daß die Extremität auf eine periphere Schädigung als Ganzes antworte.

Häufig wird die Forderung gestellt, daß man bei einer intrauterinen Spontanamputation die abgetrennte Gliedmaße finden müsse. DEBRUNNER konnte aber

in seiner Versuchsreihe nachweisen, daß das abgetrennte Glied größtenteils resorbiert wird. Nur selten fand er noch einige amorphe Reste im Fruchtwasser.

BLECHSCHMIDT glaubt, daß eine Schnürfurche entstehe, wenn das unter dem Ektoderm gelegene embryonale Corium behindert werde. Die Skeletentwicklung kann dann Schaden leiden.

Bei P.-B.V. ♂ geb. 18.10.49, A.b.U. 8 Jahre, sind beide Hände und Füße schwer mißbildet. Die Familienanamnese gibt keinen Anhalt für ein Erbkleiden. Der Vater des Jungen ist Krankenpfleger, so daß die Frage nach einer Röntgenbelastung auftaucht. Er gibt aber an, daß er keiner Röntgenstrahlung ausgesetzt gewesen sei.

An der linken Hand fehlen die Endglieder des 3. bis 5. Fingers. Zwischen denselben Fingern waren früher Schwimmhäute bis zu den Mittelgelenken ausgebildet; das Kind wurde aber bereits vor unserer Untersuchung operiert. Die Beweglichkeit des Daumens und des Zeigefingers ist nicht eingeschränkt, obwohl der Daumen eine Schnürfurche II. Grades (nach BLACKFIELD) trägt. Am Zeigefinger fällt die konische Form auf. Auch am Mittelfinger ist im oberen Drittel eine Schnürfurche ausgebildet. Der Finger ist sehr klein, mit einem Nagelrest versehen; ebenso der 5. Finger. Diese Tatsachen lassen auch eine endogene Genese in Frage kommen. Die Finger können aber auch mit einer breiten Gewebsbinde umschnürt gewesen sein, so daß es zur Reduktion kam.

An der rechten Hand sind ebenfalls schwere Veränderungen zu beobachten. Daumen und Zeigefinger sind bis auf das Grundgelenk abgeschnürt. Nägel sind selbstverständlich nicht ausgebildet. Im Zentrum der Kuppe sieht man eine narbige Einziehung. Die Endglieder III - V scheinen ebenfalls zu fehlen. Der Mittelfinger ist im mittleren Anteil eigentümlich birnenförmig aufgetrieben. Die Beweglichkeit der Hand ist nicht

wesentlich behindert. Das Kind kann altersentsprechend gut und deutlich mit der rechten Hand schreiben.

Die Füße stehen in Spitz-Klumpstellung. Am linken Fuß sind die 1. und 2., am rechten die 1. bis 3. Zehe abgeschnürt. Auch die Zehenstümpfe haben narbige Einziehungen, wie sie an der rechten Hand beobachtet werden.

Röntgenologisch bietet sich an der linken Hand folgendes Bild (Abb. 7u.8): Der Schnürring des Daumens hat auf die Skeletentwicklung offenbar nicht den geringsten Einfluß gehabt. Am II. Strahl stellen sich nur zwei Phalangen dar. Über der höhenreduzierten Mesophalanx projiziert sich ein winziger knopfförmiger Fortsatz, der wahrscheinlich als assimiliierter Rest der Endphalanx identifiziert werden muß. Der III. Strahl zeigt weitere interessante Einzelheiten. Nur die Grundphalanx ist normal geformt. Darüber projizieren sich aber die Reste der Meso- und Telephalanx, die nur durch ihre Stellung, nicht aber durch ihre Form diesen Gliedern zugeordnet werden können. Im Bereich des Mittelgliedrudimentes befindet sich die Schnürfurche, die in Zusammenhang mit dieser Reduktion gebracht werden kann. Auch die distal gelegene Endphalanx weist weitgehende Reduktion auf. Beim IV. Strahl fehlt das Endglied ganz, und auch das Mittelglied besteht nur noch aus einem rundlichen Knochenkern. Am V. Strahl fällt wie am II. die Höhenreduktion der Mesophalanx auf. Darüber befindet sich das stecknadelkopfgroße Rudiment des Endgliedes.

Andere schwere Störungen sind an der rechten Hand zu sehen. Am I. und II. Strahl fehlen alle Phalangen bis auf die Reste der Grundglieder. Am Daumen ist nur noch die Epiphysenzone in normaler Breite erhalten. Das übrige Knochenmaterial ist abgetrennt. Wegen dieses Restes kann man aber wohl mit Recht auf eine gewaltsame intrauterine Abtrennung hinweisen. Auch der zweite Finger ist abgetrennt.

Die Reste seiner Grundphalanx bestehen aber aus einem rundlichen, epiphysenlosen Knochenkern. Eventuell ist die Amputation des Zeigefingers früher erfolgt, und anschließend hat durch flächigen Druck die Umformung zu dem rundlichen Gebilde stattgefunden. Am III. Strahl sind zwei Glieder ausgebildet, deren distales sich über der Epiphysenzone zapfenförmig verjüngt. Auch hier könnte ein flächiger Druck zu der Umformung geführt haben. Am IV. Strahl sind Grund- und Mittelglied dagegen ganz normal ausgebildet. Von der Endphalanx findet sich allerdings nur noch ein winziger Knochenkern. Das Grundglied des V. Strahls ist ebenfalls normal, Meso- und Telephalanx dagegen zunehmend hypoplastisch. Auffallend ist die nach ulnar weit klaffende Epiphysenfuge der Telephalanx.

Bei A.M.♂, geb. 13.4.48, A.b.U. 1 und 9 Jahre, finden sich weitere Deformierungen, die in Zusammenhang mit Schnürringen und mechanischen Faktoren gebracht werden müssen. Das Kind wurde zwar bereits in Mens VIII geboren, aus der Familien- und Schwangerschaftsanamnese lassen sich aber keine Hinweise auf die Genese der Mißbildungen gewinnen.

An der linken Hand sind der 3./4./5. Finger zusammengewachsen, und zwar so, daß der 3. und 5. unter dem 4. Finger liegen. Nur die Spitzen sind kohärent, während an den Basen noch Zwischenräume erhalten geblieben sind.

An der rechten Hand sind dagegen der 2. und 3. Finger über Kreuz zusammengewachsen. Außerdem läßt sich am Ringfinger dieser Hand ein Schnürring nachweisen. Der Schnürring allein würde eine mechanische Ursache der Mißbildung nicht erklären. Er ermöglicht nur eine Unterstützung der Diagnose, da beide Syndaktylien typisch für mechanische Ursachen sind, denn beide Formen sind ontogenetisch nicht erklärbar, wie bereits vorher ausgeführt wurde.

Röntgenologisch zeigt sich an den Fingern III - V der linken Hand eine auffällige Verschmälerung der Grundphalangen, an die die hypoplastischen Mittel- und Endglieder zum Teil assimiliert sind. Der selbe Befund läßt sich an Mittel- und Zeigefinger der rechten Hand erheben. Auffällig ist die Ausbildung angedeuteter Pseudoepiphysen an den ersten beiden Metacarpalia beider Hände.

Auch die rechte Großzehe ist geschädigt. Äußerlich sieht man, daß kein Nagelbett vorhanden ist. Im Röntgenbild stellt sich eine höhenreduzierte Telephalanx mit aufgefaserter distaler Rand dar. Auch an den Grundphalangen der Zehen sind angedeutete Pseudoepiphysen erkennbar.

5. Die Symbrachydaktylie als Frage des Raumproblems

Die Pathogenese der Symbrachydaktylie läßt sich weniger leicht auf einen Nenner bringen. Den Ausdruck schuf POL, wobei uns aber auch dieser Begriff nur einen morphologischen Hinweis geben kann, keineswegs aber etwas über die Pathogenese aussagt.

Wir haben uns angewöhnt, mit MÜLLER und WERTHEMANN dieses Bild in die Reihe der Reduktionsmißbildungen des Skelettsystems einzuordnen. Es müssen aber Zweifel auftauchen, ob nicht die primitive Handplatte, wenn nicht primär, so doch sehr entscheidend an der Entstehung dieser Mißbildung beteiligt ist. SCHÖNENBERG reißt diese Frage an, ohne sie allerdings weiter auszuführen.

MÜLLER erklärt, daß die ausgesprochenen Reduktionserscheinungen besonders an den mittleren Strahlen in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Minderentwicklung der primitiven Handplatte gebracht werden müssen, glaubt aber andererseits, daß die immer vorhandenen Nägel und Knochenrudimente in den Bürceln der reduzierten Strahlen auf einen primären

Knochendefekt hinweisen. Er stellt fest, daß ohne Skelet kein Längenwachstum möglich ist, Daß also auch eine von normalen Genen gesteuerte Handplatte nicht ihre normale Ausbildung erhalten kann, wenn ihr das stützende und das Wachstum gleichsam induzierende Skelet fehlt.

WERTHEMANN beschreibt die Verschmälerung von Knochen und Assimilationshypophalangien. Er glaubt auch durch das Auftreten von Brachymesophalangie auf ein endogenes Verhalten der Symbrachydaktylie schließen zu müssen, obwohl sie nur sporadisch, selten familiär auftritt. Auch ist sie fast nie doppelseitig anzutreffen. Mechanisch ließe sich die Mißbildung kaum erklären. Trotzdem muß auch an eine exogene Schädigung gedacht werden, deren Noxe wir noch nicht kennen. Nach der Welle der Thalidomidschädigungen in den letzten Jahren läßt sich eine chemische Noxe nicht von der Hand weisen, obwohl keine Symbrachydaktylien als Thalidomidschädigung beschrieben worden sind.

In ihrer Form kann die Symbrachydaktylie durchaus einer Spalthand ähneln. MÜLLER und WERTHEMANN glauben allerdings mehr an eine eigenständige Form, die MÜLLER in eine teratologische Reihe setzt, die von der Brachymesophalangie II - V mit kombinierter teilweiser Syndaktylie II - V über die verschiedensten Schweregrade der mittleren Strahlenreduktion bis zur queren Stummelbildung und kompletten Acheirie geht.

Gegen eine Verwandtschaft von Symbrachydaktylie und primärer Spalthand spreche nach seiner Auffassung, daß bei Spalthänden nie Knochendefekte aufträten, die nicht ohne weiteres ihre sekundäre Natur erkennen ließen. Daß es sich nicht ganz so verhält, werden wir an einigen Befunden zur Frage der Spalthand nachzuweisen versuchen.

Wir sind versucht, die Symbrachydaktylie

für eine Vorstufe der Spalthand zu halten. Es ist möglich, daß auch bei der Symbrachydaktylie ein keilförmiger Defekt der primitiven Weichteilplatte zur Rückbildung, ja Unterdrückung der Skeletanteile führen kann. Die vorhandene Nagelbildung sagt nichts darüber aus, ob eine primäre oder sekundäre Skeletschädigung vorliegt. Sie sagt lediglich darüber etwas aus, daß sich darunter zumindest das Rudiment einer Endphalanx verbergen muß.

Die Bedeutung der häufig mitauftretenden Brachy-mesophalangien darf allerdings nicht unterschätzt werden, denn sie werfen ein Licht darauf, daß auch das Skeletsystem in seiner Anlage beteiligt sein muß, wenn auch vielleicht nicht in dem Ausmaß, wie es bisher für richtig gehalten wurde. Vor allem läßt sich auch nicht erklären, warum ausgerechnet die Fingerrudimente von einer gemeinsamen Weichteilplatte umhüllt werden. Es müßte doch genügend Material für jeden einzelnen, zumal kleineren Finger vorhanden sein, wenn eine normale primitive Handplatte vorläge.

Ein typisches Bild für die Symbrachydaktylie bietet W.B.O., geb. 28.2.45, A.b.U. 12 Jahre. In der Familie ist nie eine Mißbildung beobachtet worden. Der Befund läßt sich nur an der linken Hand erheben. Es zeigt sich ein plumper Daumen, der in starker Adduktion steht. Der Kleinfinger ist hakenförmig verkrümmt, das Endglied ebenfalls adduziert. Zwischen diesen beiden Fingern sind drei Fingerkuppen sichtbar, die zusammengewachsen und unbeweglich sind. Die Nägel zeigen allerdings eine gute Ausbildung. Das Handgelenk bietet in seinen Bewegungen nichts Auffälliges.

Die Adduktion des Daumens spricht für eine mangelnde Breitenentwicklung der primitiven Handplatte, betrachten wir aber das Röntgenbild (Abb.9) zeigen sich auch manche Einzelheiten, die auf eine skeletogene Störung hinweisen. Wir finden eine Brachybasopha-

langie des I. Strahls, die wegen der Keildeformität des Grundgliedes das Endglied nach ulnar abweichen läßt. Das Metacarpale II besteht aus zwei dreieckförmigen Knochenfragmenten, deren Basen proximal liegen, und auch das III. Metacarpale zeigt eine regelwidrige Form mit einer triangulären Epiphyse. Beide Mittelhandknochen sind zu kurz. Alle drei Binnenmetacarpalia haben keinen Kontakt in Form einer gelenkigen Verbindung mit den dazugehörigen rudimentären Fingerkuppen, in denen normal gebildete, allerdings verkleinerte Endphalangen zu erkennen sind. Unter der ersten und dritten Kuppe ist auch noch je ein weiteres Rudiment sichtbar, das man eindeutig weder einer Basis- noch einer Mesophalanx zuordnen kann. Die Epiphyse der mittleren Endphalanx trägt einen proximalen Zapfen, der wohl auf eine Assimilation eines der eben besprochenen Rudimente zurückgeführt werden muß. Der V. Strahl nun zeigt die so oft auftretende Brachymesophalangie, verbunden mit einer Kamptodaktylie. Die Hand ist in der Ausbildung ihrer Epiphysen und ihres Carpus durchaus altersentsprechend entwickelt, wenn man absieht von der epiphysenlosen Verbildung des Metacarpale II.

Ein noch radikaleres Bild der Syndaktylie bietet sich bei der Kind S.C.♂, geb. 28.12.40, A.b.U. 2 Jahre. Hier sind alle fünf Strahlen syndaktyl gebunden. Nur die Fingerkuppen sind etwas ausdifferenziert. Sonst bietet sich fast das Bild einer Löffelhand. Auch hier sind alle Fingernägel angelegt, der dritte und vierte sind allerdings sehr klein. Der I. Strahl ist adduziert wie vorher. Auch hier muß eine mangelhafte Breitenentwicklung der Handplatte vorliegen.

Röntgenologisch zeigen sich wieder mannigfache Knochendefekte (Abb.10). Die Metacarpalia III und IV sind zu kurz, von blasiger Struktur, das V. scheint zu lang. Der II. Strahl besitzt ein sehr langes Grundglied, die Endphalanx scheint gestaucht und

ist luxiert. Im III. Strahl zeigt sich lediglich ein Endglied mit unregelmäßigen Konturen, während das des IV. Strahls stark verschmälert ist. Über der Epiphyse des verkürzten Mittelhandknochens stellt sich ein rundliches Knochenrudiment dar, das man wohl der Grundphalanx zuordnen muß. Der V. Strahl schließlich zeichnet sich durch eine Brachymesophalangie aus, kombiniert mit einer Klinodaktylie. Im Carpus scheinen zwar alle Knochen angelegt zu sein, jedoch rücken proximale und distale Reihe soweit zusammen, daß sie sich teilweise überdecken. Dieser Röntgenbefund erklärt auch die Einschränkung der Dorsal- und Volarflexion der Hand.

Als Nebenbefund läßt sich eine beidseitige kongenitale Hüftluxation bei diesem Kinde erheben.

Ein ganz ähnlicher Befund bietet sich bei D.Sch.♂, geb. 17.7.43, A.b.U. 3 Jahre. Auch hier gleicht das Bild fast einer Löffelhand, doch mit den gleichen Einschränkungen wie bei dem vorherigen Patienten. Röntgenologisch zeigt das Skelet allerdings mehr Regelmäßigkeit. Der Carpus ist normal entwickelt, obwohl bei der ersten Untersuchung rechts nur 2 gegen links drei Knochenkerne vorhanden waren. Eine vorher deutliche Brachymetacarpie III ist später kaum noch erkennbar. Die Mesophalangen II - IV fehlen, die des V. Strahls ist zu kurz. Auffallend sind die langen, schlanken Grundglieder und hypoplastischen Endphalangen. Auch hier bliebe unverständlich, warum nicht das Elastem einer normalen Handplatte zur Deckung der schlanken Finger reichen sollte. Dieses Bild würde an die Spitze der teratologischen Reihe von MÜLLER passen. Erstaunlich ist die gute Funktion dieser stark mißbildeten Hand nach der Bildung einer Daumenkommissur.

Ebenfalls an den Anfang der Reihe müßte man den Fall der M.H.♀, geb. 30.1.46, A.b.U. 1 1/2 Jah-

re, setzen. Es bietet sich das deutliche Bild einer verschrälerten und verkürzten Hand. Hier ist allerdings der Daumenstrahl frei. Die Syndaktylie ist nur zwischen 3. und 4. Finger bis zum Endglied ausgebildet. Waren vorher die Gelenke der syndaktylen Finger nicht oder kaum beweglich gewesen, so sind die Grundgelenke bei dieser Patientin aktiv gut beweglich.

Das Röntgenbild zeigt noch mehr skeletogene Regelmäßigkeiten als bei D.Sch.. Es fehlen die Mittelglieder der Finger II - IV. Am V. Strahl zeigt sich wieder Brachymesophalangie, wobei Basis- und Te-lephalanx auffallend verschmälert sind. Interessant ist die Betrachtung des I. Strahls. Hier stellen sich an Metacarpale und Grundphalanx je zwei Epiphysen dar. Das stützt die Feststellung MÜLLERS, daß sich Rückbildung und Überschußbildung keineswegs ausschließen, sondern Plus- und Minusschwankungen um einen Normalzustand darstellen.

Im Fall G.T.♂, geb. 10.5.40, A.b.U. 2 Jahre, steht eine Störung der Strahlendifferenzierung mehr im Vordergrund, so daß die Syndaktylie hier mehr sekundärer Natur sein muß. Dieser Fall illustriert besonders deutlich, wie sehr sich Skelet- und Weichteildifferenzierung überschneiden.

Äußerlich bietet sich ein ähnliches Bild, wie es schon vorher besprochen wurde. Alle Nägel sind ausgebildet. Die Finger I - III sind syndaktyl gebunden, ebenso IV/V. Die Spalte zwischen III und IV reicht allerdings auch nur bis zum Mittelgelenk.

Röntgenologisch fällt zunächst die Adduktion des I. Strahls und die Brachymetacarpie III und IV auf (Abb.11). In der Endphalanx des 2. Fingers zeigt sich nun die Besonderheit. Sie ist doppelt angelegt, wobei der proximale Teil noch verschmolzen ist. Der radiale Kopf dieser Doppelbildung ist mit der Endphalanx des Daumens synostotisiert. Hier wird das

Raumproblem besonders deutlich: Die Weichteilmasse ist ohnehin eingeschränkt. Hinzu kommt eine Mehrausbildung von Skeletmaterial. Es muß also zur Syndaktylie kommen, und es muß zur Synostose kommen. Auffallend ist weiterhin, daß bis auf den II. Strahl überall Mesophalangen, wenn auch hypoplastisch, ausgebildet sind. Der 5. Finger steht in Klinodaktylie.

In keinem unserer Fälle konnte eine Familienbelastung genetischer Natur festgestellt werden. Alle Mißbildungen traten einseitig auf. In fast allen Fällen war eine deutliche Verschmälerung der Hand gegen die andere Seite festzustellen, was wir auf eine mangelnde Breitendifferenzierung der primitiven Handplatte zurückführen möchten. In allen Fällen lag eine Brachymesophalangie des V. Strahls vor.

II. Die Therapie verschiedener Syndaktylieformen

Über die Frage, zu welchem Zeitpunkt eine Syndaktylie operativ angegangen werden soll, ist oft und heftig gestritten worden. Man kann nicht entscheiden, jede Syndaktylie müsse im Laufe des ersten Lebensjahres operiert werden; ebenso wenig kann aber die Forderung gestellt werden, erst in höherem Lebensalter die Operation vorzunehmen. Im Mittelpunkt unseres Strebens muß die Verbesserung der Funktion stehen. Sie allein bestimmt den Zeitpunkt des Eingriffs. Man sollte unbedingt der Ansicht MAX LANGEs folgen, der fordert, eine Syndaktylie nur dann möglichst früh zu operieren, wenn die umschlossenen Gliederchen nicht bewegt werden können und dadurch die Gefahr gegeben ist, daß weitere Funktionseinbuße und Gliedverkürzung daraus resultieren. In einem solchen Fall ist eine Operation auch dann gerechtfertigt, wenn man gewärtigen muß, daß in späteren Jahren weitere Rezi-

divoperationen folgen müssen. In jedem Fall hält M. LANGE es aber für gut, die Kinder vor der Einschulung zu operieren, um sie nicht Hänseleien durch Schulkameraden auszusetzen, wodurch seelische Schäden entstehen könnten.

Im Mittelpunkt des chirurgischen Bestrebens muß jedoch eine verbesserte Funktion stehen. Die Kosmetik hat sich diesen Fragen unterzuordnen, wiewohl eine kosmetisch gelungene Behandlung der Mißbildung den Träger nicht so leicht dem stetigen Gefühl der Minderwertigkeit aussetzt. Mit wachsendem Alter verbessern sich die Ergebnisse der Operation, da der Operateur nicht mehr gezwungen ist, sich durch die minutiösen Verhältnisse einer Kleinkindhand behindern zu lassen.

Löffelhände sollten früh operiert werden, da sich die einzelnen Strahlen nach der Operation unter Umständen freier entwickeln und ein gewisses zusätzliches Längenwachstum zeigen. Die Erfolge bei der Operation der Löffelhand sind allerdings nicht sehr überzeugend, da die einzelnen Knochen häufig deformiert sind und auch Sehnen und Muskeln allzu oft nur eine mangelhafte Ausbildung zeigen. Hier muß man gegebenenfalls später mit Sehnen- und Muskelplastiken weiterhelfen.

Überfalls früh sollte man Syndaktylien auf Grund amniotischer Abschnürungen angehen, um zu verhindern, daß die Knochen unter dem Wachstumsdruck und Funktionsmangel noch weiter deformiert werden. (M. LANGE)

Für die operative Beseitigung der Syndaktylie gibt es verschiedene Verfahren. WACHSMUTH bezeichnet bei günstigen Verhältnissen dasjenige DIDOTS als das klassische. BUNNELL warnt aber ganz entschieden vor seiner Anwendung. DIDOT bildet über der Basis der beiden syndaktylen Finger ein dorsales und wenn die Verhältnisse günstig liegen, ein volares

ZELLERsches Läppchen (Abb.12), das nach der Spaltung volar vernäht wird, nachdem es durch die neugebildete Interdigitalfalte gezogen ist. Die Trennschnitte der Schwimmhaut liegen tangential, so daß zwei Türflügel gebildet werden. Der größere Finger wird mit dem dorsalen Türflügellappen gedeckt, der kleinere mit dem volaren.

Dieses Verfahren hat jedoch große Gefahren. Oft sind bei Kleinkindern die Türflügellappen nicht gut ernährt, so daß es zu Teilnekrosen kommt. Im weiteren Verlauf sieht man häufig Narbenkontrakturen, die die operierten Finger zueinander verziehen. BUNNELL schreibt, daß das spitze V sich mit der Zeit in ein flaches U verwandelt. Häufig bilden sich Rezidive bis über die Mitte der Grundphalanx aus. Besser sind die Ergebnisse dann, wenn etwa ein verkümmelter Finger ausgeschält werden muß. Dann ist genügend Haut zur Deckung durch Türflügellappen vorhanden. Trotzdem warnt M. LANGE vor dem Anlegen von Längsnähten. Dieselben Gefahren ergeben sich auch, wenn man die Defekte frei zugranulieren läßt. Es kommt dann ebenso zu breiten Narben und Verwachsungen, die den Erfolg der Operation zweifelhaft erscheinen lassen.

Besser ist das Verfahren nach COURTESY (Abb.13). Auch er bildet ZELLER-Läppchen zur Versorgung der Basis. Die Läppchen sind dreieckförmig mit proximaler Basis. Die durch die Spaltung entstandenen Defekte an beiden Fingern versorgt er aber nicht durch Primärnaht, sondern durch die freie Transplantation von THIERSCH- oder KRAUSE-WOLFFE-Läppchen. Dadurch läßt sich ein besseres Ergebnis erzielen, und es kommt nicht zu den gefürchteten Narbenzügen.

Der beste Schutz vor einem Rezidiv ist eine einwandfreie Versorgung der Basis. Man muß die Interdigitalfalten sehr breit gestalten, um ein erneutes Emporwachsen der Schwimmhaut zu verhindern.

Außerdem empfiehlt es sich, die Zwischenfingerfalte etwas tiefer anzulegen, um späteren Schrumpfung zuvorkommen. Aus diesem Grunde wählt ISELIN zur Basisversorgung rechteckige Läppchen, die locker vernäht werden (Abb.14).

ST. BUNNELL empfiehlt eine wellenförmige Schnittführung zur Spaltung der Syndaktylie (Abb.15). Er will auf jeden Fall die wachstumshemmende Wirkung der Längsmarben vermeiden. Eine wellenförmige Narbe kann sich immer noch während des Längenwachstums strecken. BUNNELL warnt auch davor, eine Syndaktylie zu operieren, bei der beide Finger nur eine gemeinsame Gelenkkapsel haben. Man soll die Syndaktylie dann lieber nicht trennen.

Nach der Operation werden die Finger auf einer vorbereiteten Spreizschiene befestigt. Es ist besser, keine Keile zur Fingerspreizung zu verwenden, da die Transplantate unter Druck leicht nekrotisieren. Die Finger werden mit Mullagen abgedeckt, auf die reichlich Vaseline aufgetragen ist. Der Schienenverband bleibt 4 - 6 Wochen liegen. Dann kann mit der Mobilisierung begonnen werden. Die Schiene soll nachts noch mindestens 1/4 Jahr getragen werden. Es ist besonders darauf zu achten, daß die behandelten Finger ordentlich bewegt werden. Das schützt am besten vor Narbenkontrakturen und Rezidiven.

Schnürringe sollten nicht nur aus kosmetischen Gründen, sondern auch zur Prophylaxe von Lymph- und Blutstauungen entfernt werden. Die Ringe können sehr tief gehen und müssen auf jeden Fall ganz entfernt werden. M. LANGE empfiehlt ein zweizeitiges Vorgehen, wobei jedesmal eine Hälfte des Ringes vorgenommen wird. Um die Bildung einer neuen, beengenden Ringnarbe zu verhindern, soll keine Fasziennaht durchgeführt werden. Es ist im Gegenteil gut, die Faszie noch nach beiden Seiten weiter ein-

zuschneiden. Auch das subcutane Fettgewebe darf nicht zirkulär vernäht werden. Wenn die Hautverhältnisse es irgend erlauben, sollte die Hautnaht zickzackförmig verlaufen. Dadurch wird die Möglichkeit einer neuen Ringbildung von vornherein sehr klein gehalten.

III. Die Spalthand

Eine außerordentlich schwere Störung der primitiven Handplatte stellen Die Spalthände dar. Sehr anschaulich werden sie uns in der angelsächsischen Literatur als "crab-claw" oder "lobster-claw" vorgestellt. Es handelt sich bei dieser Störung nicht um eine mangelnde Breitendifferenzierung - zumindest steht diese nicht im Vordergrund - sondern um keilförmige Defekte der primitiven Weichteilplatte. MÜLLER hat das in ein sehr anschauliches Schema gebracht, indem er je nach der Schwere des Erscheinungsbildes die Höhe des Keiles verschieden angibt. WERTHEMANN greift diese Vorstellung auf, glaubt aber weitergehend, daß es sich um einen keilförmigen Defekt des Weichteilblastems und des Ektoderms handelt. STRÖER sieht die Spalte als einen Fokus an, von dem aus sich die Störung weiter ausbreiten kann. Nach dieser Auffassung kann man also den Weg über die Unterdrückung der radialen Schere bis zum vollkommenen Fehlen der Hand verfolgen.

Das eben Gesagte würde sich auch mit einem Befund VERBECKs decken, der eine sonst gesunde Familie beschreibt, in der 5 von 8 Kindern Mißbildungen zeigen, die alle Übergänge von Spalthand und Spaltfuß bis zur Peromelie aufweisen. Es müssen genetische Übergänge von der Stummelbildung über Fehlen oder Hypoplasie der Röhrenknochen bis zur Spalthand bestehen, da sie in derselben Familie auftreten. Es läßt sich also an das Ende der teratolo-

gischen Reihe "Spalthand" ähnlich wie bei der Reihe "Symbrachydaktylie" die Stummelbildung setzen.

Bei den Spaltbildungen werden die Binnenstrahlen, insbesondere der III. Strahl, am stärksten betroffen. Sie fallen dem Defekt am leichtesten zum Opfer, denn in der geschädigten Weichteilplatte hat ein normales Handskelet keinen Platz zur Entwicklung. Es kommt also in der Folge zu Unterdrückung oder Assimilation von knöchernen Anteilen. Im schlimmsten Fall fällt der ganze radiale Anteil dem Raummangel zum Opfer oder nach der Auffassung STRÖERS gar die ganze Hand.

Auffällig ist, daß immer der radiale oder am Fuß entsprechend der tibiale Randstrahl unterdrückt ist, nie der ulnare bzw. der fibulare. Wahrscheinlich ist der ulnare Hauptstrahl als der entwicklungsge-
schichtlich ältere weniger anfällig für die Ausbildung eines Defektes.

MÜLLER glaubt, daß nie Zeichen einer primären ossären Störung beim Bilde der Spalthand zu sehen seien. Einen von ihm selbst vorgestellten Fall von gleichzeitig auftretender Brachymesophalangie tut er als zufällig ab. Aber auch wir konnten in unserem Krankengut solche gleichzeitig auftretenden Störungen des Skeletblastens finden. Es wird auch hier wie bei der Symbrachydaktylie so sein, daß man keine scharfen Abgränzungen zwischen Weichteil- oder Skelettschädigung treffen kann. Sicher treten diese Schädigungen hinter den Weichteildefekt zurück, können aber durchaus zusammentreffen.

Häufig findet man bei der Spalthand eigenartige Bildungen, die BERGERET als Os transversale bezeichnet hat. Es handelt sich dabei meist um quer gelagerte Grundphalangen, können aber auch einmal Mittelhandknochen sein. Mit den benachbarten Skeletteilen sind sie meist gelenkartig verbunden, sie können aber auch mit ihnen synostosieren. Auch diese Transversalknochen sind Ausdruck des Raummangels.
Besonders häufig findet man sie bei Unterdrückung der

radialen Schere, bei der ja der Raummangel am größten ist. Allerdings ist eine Transversalknochenbildung keineswegs beweisend für eine Spalthand, da sie auch bei anderen Handmißbildungen gesehen werden kann.

Im Allgemeinen ist das Gen für Spalthandbildung sehr durchschlagskräftig. Es unterliegt dominantem Erbgang. Häufig sind beide Hände betroffen. Hierzu sind in der Literatur viele Fälle beschrieben. Sehr eindrucksvoll ist der Fall einer Frau mit Unterdrückung der radialen Schere, die mit vier verschiedenen Männern Kinder hatte, die alle ebenfalls Mißbildungen im Sinne der Spalthand zeigten. Das sporadische Auftreten erklärt BIRCH-JENSEN mit zu geringer Penetranz des Gens. In unseren eigenen Fällen konnten wir eine Familienbelastung nicht nachweisen. Es läßt sich jedoch keineswegs ausschließen, daß nicht doch frühere Generationen diese Mißbildung zeigten.

Bei dem Kind S.B.Q, geb. 30.5.56, A.b.U. 6 Monate, wurde aus der Familiengeschichte bekannt, daß ein Urgroßvater väterlicherseits Klumpfüße gehabt habe, ebenso eines seiner Kinder. Von einer Spalthand ist aber angeblich nichts bekannt. Das Kind zeigt das Bild einer ausgeprägten Spalthand, wobei die radiale Schere kräftiger entwickelt ist als die ulnare. Es handelt sich bei diesem Strahl auch um eine skeletogene Mißbildung, denn im Röntgenbild läßt sich eine Triphalangie des Daumens nachweisen (Abb. 16), wobei aber die überschüssige Mesophalanx nur als rundlicher Knochenkern imponiert und die Endphalanx hypoplastisch ausgebildet ist. Das ist ein Beispiel zu MÜLLERS These, daß sich Überschußbildung und Reduktion keineswegs ausschließen. Grundphalanx und Metacarpale sind recht kräftig entwickelt, so daß man nicht ganz ausschließen kann, daß hier eine Assimilation mit einem Nachbarstrahl stattgefunden hat. Die einzelnen Teile des ulnaren Strahls sind dagegen viel zarter ausgebildet. Es ist lediglich eine

Phalanx erhalten, die stark adduxiert steht (klinodaktyl) und atypischerweise im distalen Anteil eine Epiphyse besitzt. Die Telephalanx des I. Strahls ist parallel zu dieser Phalanx ebenfalls nach radial, d.h. in Varusstellung, verschoben. Im Gegensatz zum I. Strahl besitzt der ulnare Strahl keinen Nagel.

Einen Befund, der auf eine Raumbeengung hinweist, kann man auch an den Füßen erheben. Am linken Fuß sind hier nur vier Zehen ausgebildet. Im Röntgenbild sehen wir, daß zwei biphalangäre Zehen von dem verdickten Metatarsale I entspringen, während den anderen beiden normalen Metatarsalia ebenso normale Zehen zugeordnet sind.

Am rechten Bein fällt eine Fibulaaplasie auf. Hier sind nur zwei Zehen ausgebildet, wobei der I. Strahl sehr kräftig entwickelt ist, während zwei im distalen Teil knöchern vereinigte Metatarsalia der fibularen Zehe zugeordnet sind. Es scheint sich hier nur um eine Störung der Breitendifferenzierung zu handeln, da keine Spaltbildung an den Füßen nachzuweisen ist.

Eine andere Form von Überschußbildung bei Spalthand finden wir bei D.H.G., geb. 29.8.56, A.b.U. 1 Jahr. Auch hier läßt sich in der Familiengeschichte keine Mißbildung im Sinne der Spalthand nachweisen. Bei dem Jungen ist rechtsseitig eine Spalthand mit zwei Scheren ausgebildet. Wie beim vorherigen Fall bleibt die Überschußbildung auf den I. Strahl beschränkt. Schon äußerlich fällt bei dem in starker Adduktion gehaltenen Daumen ein breiter Nagel auf. Das Röntgenbild gibt Aufschluß darüber, daß sich darunter eine Doppelung des Daumenendgliedes verbirgt. Eine Reduktion finden wir ebenso wie vorher am ulnaren Strahl. Hier sind nur zwei Phalangen ausgebildet. Sonst ließen sich an dem Jungen keine Mißbildungen nachweisen.

Nicht so selten findet man auch Spaltbildungen bei einer Polydaktylie, die bei diesem Bilde der Spalthand sicher im Vordergrund steht, wenn auch eine Schädigung der primitiven Handplatte vorliegen muß, da ein Zuviel an Skeletblastem sich gewöhnlich in einer Syndaktylie Platz sucht. Auch MÜLLER weist auf die Spaltbildung bei Birnenstrahldoppelung hin.

Bei V.S.M., geb. 29.8.61, A.b.U. 6 Monate, sehen wir eine beidseitige Spaltbildung. Es sind nur vier Finger ausgebildet, aber das Röntgenbild (Abb. 17 u. 18) belehrt uns, daß hier eine verdeckte Birnenstrahldoppelung vorliegt. An der rechten Hand finden wir sechs wohlgebildete Metacarpalia. Zwischen Daumenendglied und Metacarpale I liegt ein plumpes Schaltstück, das das Endglied in eine starke Abduktion im Varussinne von 100° zum II. Strahl drängt. Bei der Operation zeigt sich, daß dieses Schaltstück knorpelig mit dem Mittelhandknochen artikuliert. Die Anlagen der Beuge- und Strecksehnen sind am I. Strahl nicht erkennbar.

Auch an der rechten Hand läßt sich röntgenologisch die Hexadaktylie, besser die Hexametacarpie, nachweisen. Das Bild ist hier insofern nur anders, als hier ein Mittelhandknochen als Os transversale erscheint. Er bildet eine Triangel mit distaler Basis mit den benachbarten Metacarpalia unter Bildung einer Artikulation. Das Grundglied des IV. Strahls imponiert nur als verbildetes Schaltstück.

Andere Mißbildungen konnten wir bei diesem Kinde nicht nachweisen, ebensowenig gab uns die Familienanamnese Aufschluß über die Ursache des Leidens. Die Polydaktylie spricht aber eindeutig für eine endogene Ursache dieser Mißbildung.

IV. Operative Verfahren zur Verbesserung der Greiffähigkeit bei kongenitaler Spalthand

Wie schon vorher erwähnt, steht bei allen therapeutischen Erwägungen bei Mißbildungen die Besserung der Funktion im Vordergrund. Bei Spalthänden ist ohnehin kosmetisch kaum etwas zu erreichen, denn aus dem Nichts kann keine wohlgeformte Hand gezaubert werden. Als wichtigste Funktion der Hand ist nach MAX LANGE u.a. die Opposition zu betrachten. Diese Funktion gilt es auf alle Fälle zu erreichen. Weiter sollte angestrebt werden, daß der Faustschluß und das grobe Halten erreicht werden. Erst in letzter Linie kommt es auf die aktive Streckung der Hand an.

Ein kosmetischer, aber zugleich auch für die Funktion grundlegender Effekt ist das Aneinanderrücken der weit auseinanderliegenden Spalthandscheren. LANGE empfiehlt dieses Vorgehen als ersten Schritt. Dabei müssen unter Umständen die Reste von Metacarpalia im Spaltbereich exstirpiert werden. Auf jeden Fall müssen Transversalknochen herausgenommen werden. Häufig empfiehlt es sich bei schlecht entwickelten Scheren zu phalangisieren, d.h. den Spaltraum zu vertiefen.

In einer zweiten Sitzung erfolgt dann die Osteotomie an der Basis eines Metacarpales, um diesen Strahl in Opposition zum anderen zu bringen. Häufig sind Muskeln und Sehnen mangelhaft ausgebildet, so daß später noch plastische Maßnahmen ergriffen werden müssen, um auch eine aktive Opposition zu ermöglichen. Die Hand wird zweckmäßigerweise in einen anmodellierten Gipsverband bis zur Heilung der Osteotomiestelle behandelt. Auf jeden Fall sollte aber die Osteotomie nicht sofort an die Spaltverschmälerung oder -vertiefung angeschlossen werden, sondern man sollte bis zur vollständigen Ausheilung warten.

Ähnliche Eingriffe könnte man bei der queren Stummelbildung vornehmen, wenn noch ein weiteres Metacarpale vorhanden ist, das sich zur Phalangisierung

eignet. Komplette Acheirien entziehen sich allerdings der chirurgischen Behandlung. Bei ihnen wie bei den Peromelien kann nur für eine Stumpfahärtung Sorge getragen werden.

V. Schwere Störungen der primitiven Handplatte

Schwerste Handmißbildungen wie quere Stummelbildung, Acheirie und Amelie wurden von MÜLLER und WERTHEMANN in die schweren Reduktionsmißbildungen auf skeletogener Basis eingeordnet. Nach unserer Auffassung muß man aber den Fehler in einer Fehlsteuerung der primitiven Handplatte suchen wie auch bei der Symbrachydaktylie. Die quere Stummelbildung mit ganzer oder teilweiser Erhaltung des I. oder V. Strahls ist als Fortsetzung einer teratologischen Reihe von der Synbrachydaktylie aus zu betrachten. Weitere Reduktion ist in der Acheirie, wo nur noch Weichteilknospen an die Existenz der Hand erinnern, über die Peromelie bis zur kompletten Amelie zu suchen. Die Amelie ist der Endpunkt der Reihe. Man muß annehmen, daß es hier überhaupt nicht zur Ausbildung einer Extremitätenknospe kam, oder diese sehr bald wieder zurückgebildet wurde. Der Defekt der Handplatte liegt dann darin, daß sie gar nicht erst angelegt wurde.

H.J. BAGG hat an Mäusen eine entscheidende Entdeckung gemacht, die etwas Licht in die Genese verschiedener Mißbildungen bringt. Er beobachtete einen Mäusestamm, der nach kurzfristiger Röntgenbestrahlung zu Pfortendeformitäten neigte. BAGG kam der Umstand zustatten, daß man Mäuseembryonen durch die transparente Uterusmembran beobachten kann. Bei der Laparotomie der trächtigen Tiere konnte er an den Pfötchen der Embryonen kleine Läsionen sehen, die sich entweder als kleine Blase in einem umschriebenen Teil des Pfötchens zeigten, oder als Blutblase oder gar als Hämatom, das lateral oder an der Streckseite lag. BAGG tötete nun die gesunden Embryonen oder markierte die kranken am

Schwanz. Bei der Geburt konnte nun beobachtet werden, daß je nach der Schwere der Läsionen verschiedene Mißbildungen auftraten. Eine kleine Blase rief auch nur eine geringe Deformität hervor, z.B. eine Syndaktylie. Bei großen Hämatomen fehlte aber die ganze Pfote.

Ähnliche Verhältnisse fanden GREENE und SAXTON. Sie experimentierten mit einem Kaninchenstamm, bei dem die Nachkommenschaft normaler Kaninchen mit einer Brachydaktylie ausgezeichnet war. Züchtungen und Rückkreuzungen mit diesen Tieren führten zu verschiedenen Mißbildungen, die im schwersten Fall bis zur Acheiropodie gingen. Es handelte sich hier nach den Befunden offenbar um einen rezessiven Erbmodus. Eine Störung in der Dilatation der Blutgefäße in der geschädigten Knospe führte zu Blutungen und Nekrosen. Danach kam es zur Auflösung der Glieder.

1. Die quere Stummelbildung

Die Definition der queren Stummelbildung ist nicht ganz einheitlich. Viele Autoren setzen sie der Acheirie gleich, andere bezeichnen sie als Perodaktylie. Wir verstehen unter querer Stummelbildung eine Form der Handmißbildung, bei der noch Teile des Handskelets, meist der I. oder V. Strahl, vorhanden sind.

Ein solches Bild bietet M.F.♀ geb. 1.1.31, A.b.U. 26 Jahre. An der linken Hand befindet sich ein ganz normaler Daumen. Die Finger II - V fehlen aber vollständig bis auf kleine weiche Knospen, von denen die zweite einen Nagelrest trägt, während sich an der dritten und vierten noch eine narbige Einziehung findet. Über dem V. Strahl läßt sich eine rudimentäre Grundphalanx tasten, die auch gering bewegt werden kann. Die grobe Kraft der Hand ist sehr gut, die Hand selbst weich.

Im Röntgenbild erweist sich Mittelhand und Handwurzel als ganz normal ausgebildet, ebenso der Daumen. Bei den mittleren Fingern fehlen sämtliche

Phalangen, und am Kleinfinger stellt sich nur eine zapfenförmig endende, hypoplastische Grundphalanx dar, über der noch ein winziger Knochenkern zu finden ist.

Aus der Familienanamnese läßt sich kein Hinweis auf die Mißbildung gewinnen.

Sehr viel weiter gehen die Reduktionserscheinungen bei B.H.S., geb. 9.2.57, A.b.U. 1 1/2 Jahre. Die Mittelhand scheint zu fehlen, da Metacarpalstrahlen nicht sicher durch die Hand zu tasten sind. Über den mutmaßlichen Strahlen III und IV finden sich Knospen. Der Daumen erweist sich als unterentwickelt. Er vermag nicht in Opposition gebracht zu werden.

Das Röntgenbild (Abb.20) gibt uns nähere Aufschlüsse. Im Carpus sind dem Alter entsprechend zwei Knochenkerne sichtbar. Der I. Strahl besitzt einen breiten, kurzen Knochen, der sich nach distal etwas verzweigt und seitlich die für Phalangen typischen Schwünge besitzt. Die Epiphyse sitzt proximal. Es kann sich nach der Lage der Epiphyse sowohl um eine Phalanx als auch um ein Metacarpale handeln. Über diesem Knochen stellt sich ein stecknadelkopfgroßes Knochenrudiment dar, das man wohl der Endphalanx zuordnen kann. Ulnarwärts befindet sich ein weiterer deformierter Knochen, dessen Zuordnung Schwierigkeiten bereitet. Hier findet sich ebenfalls eine proximale Epiphyse, die durch ihre Auftreibung und lockere Struktur auffällt. Für ein Metacarpale müßte man eine distale Epiphyse fordern, so daß die Vermutung nahe liegt, daß hier die ganze Mittelhand fehlt, denn auch im V. Strahl stellt sich nur ein kurzer, breiter Knochen mit proximaler Epiphyse dar, der eher für eine Phalanx als für einen Mittelhandknochen typisch ist. Der II. und V. Strahl bilden eine flache Gabel mit distal offenem Winkel. Ontogenetisch betrachtet, müßten alle drei dargestellten Knochen als zur Mittelhand gehörig eingestuft werden, denn die Handentwicklung schreitet in erster Linie von zentral nach peripher fort; die peripheren Abschnitte erliegen deshalb auch als erste einer Schädigung.

2. Acheirie und Peromelie

Schwerer als bei der queren Stummelbildung sind die Bilauer der Reduktion bei der Acheirie und Peromelie. Unter Acheirie werden die Mißbildungen zusammengefaßt, bei denen die Hand als greifendes Organ fehlt. Es sind nur noch beerenförmige Knospen als Finger ausgebildet. Die Mittelhand und Phalangen, meist auch der Carpus, fehlen vollständig. Radius und Ulna sind normal lang. Sind auch diese beiden langen Röhrenknochen verkürzt, spricht man von Peromelie. Bei der Peromelie ist auch die Zahl der Fingerknöspchen verringert. Ihr Vorhandensein macht aber die Diagnose einer intrauterinen Spontanamputation unmöglich, denn sie deuten darauf hin, daß die Handplatte zumindest noch rudimentär angelegt war. Das macht eine genetische Ursache dieser Mißbildung sehr wahrscheinlich.

Bei A.H.♂, geb. 16.9.49, A.b.U. 8 Jahre, sehen wir eine klassisch ausgeprägte Acheirie am rechten Arm. Der Weichteilhandstumpf ist nach radial abgeknickt. Er trägt 5 Fingerknospen, von denen die erste mit einem Nagel versehen ist. Der Unterarm ist etwas schwächer entwickelt als der gesunde linke, zeigt sonst aber nichts Auffälliges. Der Junge geht mit der stark verkrüppelten Hand erstaunlich geschickt um. So vermag er sogar die Schleife seines Schuhs selbst zu binden. Deshalb wäre eine Greifarmoperation in einem solchen Falle auch fehl am Platze. Es kommt darauf an, daß der Mißbildete lernt, mit den ihm zur Verfügung stehenden Mitteln zu arbeiten. Oft kann eine geschickt durchgeführte Beschäftigungstherapie sehr viel mehr erreichen als das Messer des Chirurgen.

Im Röntgenbild zeigt sich, daß sämtliche zur Hand gehörigen Knochen fehlen. Auch die distale Ulnaepiphyse ist noch nicht angelegt.

Das Röntgenbild von H.K.♀, A.b.U. 3 3/4 Jahre, hat einen anderen Befund (Abb.19). Auch hier ist eine Achei-

rie mit 5 Fingerknospen ausgebildet. Ulna und Radius sind ebenfalls mißbildet. Beide Knochen sind plump und kurz. Die distalen Zonen sind auffällig verwaschen und unscharf. Im Bereich des Weichteilhandstumpfes sieht man drei verwaschene, streifige Aufhellungen, die zu den drei mittleren Knospen ziehen. Vielleicht sind sie der Rest eines ehemals angelegten Metacarpus.

Eine linksseitige Peromelie ist bei I.Sch.9, geb. 16.1.26, A.b.U. 31 Jahre, ausgebildet. Der Stumpf hat eine Länge von 14 cm. Sein vorderes Ende, an dem vier rudimentäre Weichteilknospen sitzen, kann bewegt werden. Mit den Knospen kann die Patientin empfindlich fein fühlen. Der Stumpf selbst ist sehr kräftig.

Das Röntgenbild zeigt, daß alle knöchernen Handanteile fehlen. Auch Radius und Ulna lassen eine Fehlförmigkeit erkennen. Die Elle überkreuzt den Radius geschwungen, so daß ihr Ende an der radialen Seite liegt. Das Radiusköpfchen ist atypisch geformt. Im distalen Drittel ist an der ulnaren Seite beider Knochen je eine Exostose ausgebildet.

Wiesen schon die Weichteilknospen auf eine genetische Ursache dieser Mißbildung hin, so läßt sich diese Auffassung durch die Familienanamnese weiter erhärten, aus der zu erfahren ist, daß das Kind eines Bruders durch eine Acheirie mißbildet ist. Das läßt auch die nahe Verwandtschaft von Peromelie und Acheirie erkennen.

3. Amelie

Bei der Amelie fehlen die Extremitäten vollständig. Häufiger sind die oberen Gliedmaßen betroffen als die unteren. Meist fehlen auch beide Arme oder beide Beine, oder die zweite zugehörige Gliedmaße ist stark verkürzt. Seit der Einführung des Thalidomids wurden neben den Phokomelien auch Amelien gehäuft beobachtet.

A.B.Q, geb. 14.10.61, A.b.U. 2 Wochen, ist sehr schwer im Sinne der Amelie mißbildet. Beide Arme fehlen vollständig. Die Schultern gehen unvermittelt und glatt in die seitliche Brustwand über. Auch im Gesicht zeigt sich eine Unregelmäßigkeit. Der rechte Mundwinkel und das rechte Oberlid hängen, so daß eine Facialisparese angenommen werden muß. In wie weit eine Geburtsverletzung vorliegt kann nicht mehr entschieden werden. Beide Hüftgelenke sind in ihren Bewegungen behindert. Der linke Oberschenkel ist deutlich kürzer als der rechte; die Unterschenkel sind dagegen gleich lang. Außerdem besteht eine Herzmißbildung.

Röntgenologisch erweisen sich die Schultergelenkspfannen als dysplastisch. Der linke Femur ist zu einem erheblich längenreduzierten Schaltstück verformt. Die Kondylen sind zwar noch normal ausgebildet, aber die Länge ist auf ein Drittel reduziert, wobei das proximale Ende unscharf begrenzt ist. Rechts besteht eine Hüftluxation.

Die Schwangerschaftsanamnese gibt uns Aufschluß über die Ursache dieses schweren Leidens. Die Mutter litt zu Beginn der Schwangerschaft unter einer starken Hyperemesis. Es bildeten sich präeklampsische Symptome aus, so daß sie in ein Krankenhaus eingeliefert werden mußte. Dort erhielt sie während der kritischen Phase eine Woche lang abends eine 1/2 Tablette Comtergan. Gegen die Hyperemesis wurde Psyquil verordnet. Die Mißbildungen sind sicher auf das Comtergan zurückzuführen, obwohl die Mutter auch eine starke seelische Erregung angibt, da ihr erstes Kind kurz nach der Geburt an einer Nabelsepsis verstorben sei. Man darf auf keinen Fall Erregung oder Widerwillen gegen das Kind als teratogene Noxe überbewerten, da nur selten unerwünschte Kinder Mißbildungen tragen. Ihr Prozentsatz ist nicht höher als bei Kindern aus geregelten Verhältnissen.

VI. Der umschriebene Riesenwuchs

Der umschriebene Riesenwuchs ist nach MÜLLER als die positive Phase der oszillatorischen Schwankungen um den Normalzustand anzusehen. Die zugehörige negative Phase besteht in den Ektrodaktylien, den Spalthänden. MÜLLER zeigt verschiedene Fakten auf, die das verwandtschaftliche Verhältnis beider Mißbildungsformen deutlich machen. Er führt an, daß auch beim umschriebenen Riesenwuchs der Defekt vornehmlich in Keilform zu finden ist mit vorwiegender Beteiligung der mittleren Strahlen. MÜLLER sah auch als Analog zu den Reduktionen der radialen Schere nur Verriesungen der ulnaren Strahlen. WERTHEMANN kennt aber auch Vergrößerungen des radialen Anteiles. Wie bei der Spalthand das Skeletsystem erst sekundär durch den Weichteildefekt geschädigt wird, glaubt MÜLLER, daß auch die Weichteilvergrößerung erst sekundär das vermehrte Knochenwachstum induziert. Die Wachstumsvorgänge im Bereich des Riesenwuchses sind nicht nur in räumlicher, sondern auch in zeitlicher Hinsicht beschleunigt. So sind z.B. im Bereich der Verriesung Epiphysen ausgebildet, wenn an den gesunden Knochen noch keine zu sehen sind. Eine weitere Analogie besteht nach MÜLLER darin, daß Riesenwuchsformen wie Spaltbildungen von der Peripherie nach zentralwärts abnehmen.

Die distalen Gliedmaßenabschnitte werden häufiger betroffen als die proximalen. Auch besteht eine auffällige Präponderanz der rechten Seite im Verhältnis 2:1. Beine zeigen erheblich öfter Verriesungen als die oberen Extremitäten.

Zur Diagnose des umschriebenen Riesenwuchses gehört unbedingt eine Vergrößerung der entsprechenden Skeletabschnitte. Man muß differentialdiagnostisch eine Abgrenzung gegen die Elephantiasis treffen, bei der das Skeletsystem nicht vergrößert ist. WIELAND beschreibt, daß in den betroffenen Knochen häufig qualitative Veränderungen vorliegen: abnorme Brüchigkeit, Osteoporose, Osteopsathyrose, Verfettung und Verödung des Knochenmarks.

Man kann verschiedene Typen des umschriebenen Riesenwuchses als Syndrome unterscheiden. Zu dem Bild der Haut-Knochenhaut-Verriesung gehören häufig Trommelschlegelfinger, ohne daß eine zehrende Krankheit nachgewiesen werden könnte.

Das KLIPPEL-TRENAUNAY-WEEER-Syndrom zeichnet sich durch plane Haemangiome der Haut und Varizenbildung, die mit der Hyperplasie der Weichteile und des Skelets einhergehen, aus. Ähnliches findet man beim angioplastischen Riesenwuchs. Bei letzteren sind bei der Geburt allerdings nur die Haemangiome ausgebildet, so daß die Diagnose erst rückblickend gestellt werden kann. Der angioplastische Riesenwuchs dürfte auch nicht in die Reihe der primären Handplattendefekte eingeordnet werden. Es ist auch möglich, daß die Erscheinungen gekreuzt auftreten, d.h. Haemangiome und Riesenwuchs brauchen nicht an derselben Gliedmaße lokalisiert zu sein.

Es sind bereits viele Theorien über den Entstehungsmechanismus dieser Mißbildung aufgestellt worden. Die meisten haben sich nicht halten lassen. Endgültige Aussagen über die Pathogenese können aber auch heute noch nicht gemacht werden. Die tropho-neurotische Theorie stützt sich auf Tierexperimente. Aber SCHÖNENBERG gibt zu bedenken, daß nicht immer tropho-neurotische Störungen vorliegen. Auch halten sich die Haemangiome keineswegs immer an eine segmentale Innervation. VOLLMAR vertritt die Gefäßtheorie. Er beobachtete, daß epiphysennahe Knochenhaemangiome das Längenwachstum beschleunigen. Es lassen sich aber nur in einzelnen Fällen solche Haemangiome nachweisen. Es spricht sehr vieles dafür, daß es sich um ein endogenes Leiden handelt, obwohl kaum eine Erblichkeit bekannt geworden ist. GRAUL und LIEBENAL beobachteten in der Aszendenz und Deszendenz häufig Zwillingsgeburten. Das bewog GESELL zu der Annahme, daß es sich hier um eine inkomplette Zwillingsbildung handeln könnte. Auf jeden Fall würde ein idealer Fall von

Halbseitenriesenwuchs, bei dem alle Teile einer Seite vergrößert sind, in die Doppelbildungsreihe von WILDER passen.

Man muß heute annehmen, daß der umschriebene Riesenwuchs keimplasmatisch bedingt ist oder durch eine Störung in der frühesten Embryonalentwicklung hervorgerufen wird (SCHÖNENBERG).

C Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Mißbildungen der Hand, die durch Störungen der primitiven Handplatte entstehen. In einem allgemeinen Teil wird zunächst über die unterschiedlichen Auffassungen in der Entwicklung der Teratologie berichtet. In weiteren Kapiteln wird die morphologische Entwicklung der Hand dargelegt und die Entwicklungsphysiologie der Extremitäten besprochen. Dabei wird auch auf die Versuche verschiedener Autoren eingegangen, in bestimmten Entwicklungsphasen durch verschiedene Noxen experimentelle Mißbildungen zu setzen.

Weiter werden die Veränderungen an den Chromosomen und Genen als Ursache von Mißbildungen besprochen. Auch auf Störungen des Eibetts und des Hormonhaushalts wird eingegangen. Einen breiten Raum bei der Entstehung von Defekten nehmen exogene Noxen ein. Die Auswirkungen von Strahlen, Virusinfektionen, Sauerstoffmangel und verschiedenen Pharmaka werden gesondert abgehandelt, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Folgen der Thalidomidembryopathie gerichtet wird. Zum Schluß werden die allgemeinen Vorschläge WIEDEMANNs zur Prophylaxe exogen entstehender Embryopathien aufgegriffen.

Im Hauptteil der Arbeit werden die morphologischen Manifestationen verschiedener Störungen der primitiven Handplatte beschrieben. Zu jedem Formenkreis werden typische Beispiele aus dem Krankengut der orthopädischen Universitätsklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof.Dr.med.A.N. WITT) vorgestellt. Es werden die Gründe dargelegt, weshalb hier auch die Symbrachydaktylien im Gegensatz zur Systematik MÜLLERs und WERTHEMANNs zu den Mißbildungen der primitiven Handplatte gerechnet werden. Um Verwechslungen zu vermeiden, werden auch die mechanisch entstandenen Syndaktylien in einem besonderen Abschnitt besprochen.

Zum Abschluß des Kapitels Syndaktylie wird über die operativen Verfahren zur Therapie dieser Mißbildung berichtet.

Der nächste größere Abschnitt ist den Spaltbildungen zugeordnet. Es werden dabei zwei Fälle vorgestellt, bei denen zu den Reduktionerscheinungen Überschußbildungen in Form einer Hyperphalangie und einer verdeckten Polydaktylie treten. Auch über operative Möglichkeiten zur Verbesserung des Greifvermögens wird berichtet.

Schwere Störungen der primitiven Handplatte findet man in Form von querer Stummelbildung, Acheirie und Peromalie, wobei die Weichteilplatte immer weiter reduziert wird.

Der umschriebene Riesenwuchs ist Gegenstand des letzten Abschnitts. Es werden die verschiedenen Syndrome beschrieben und die Theorien über die Entstehung dieser weniger häufigen Mißbildung dargelegt.

D A b b i l d u n g e n

(Pausen nach Original-Röntgenbildern aus der
Orthopädischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-
Heim)

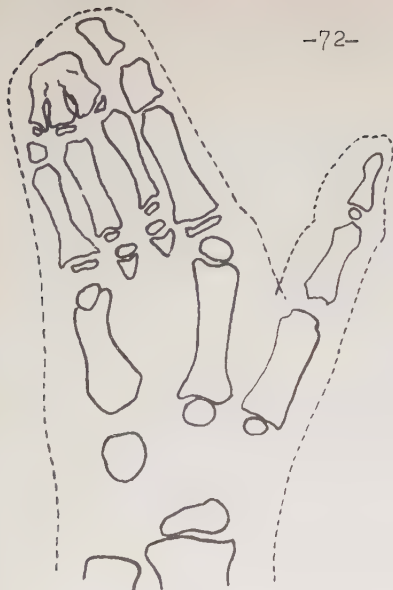


Abb.1: Löffelhand li.

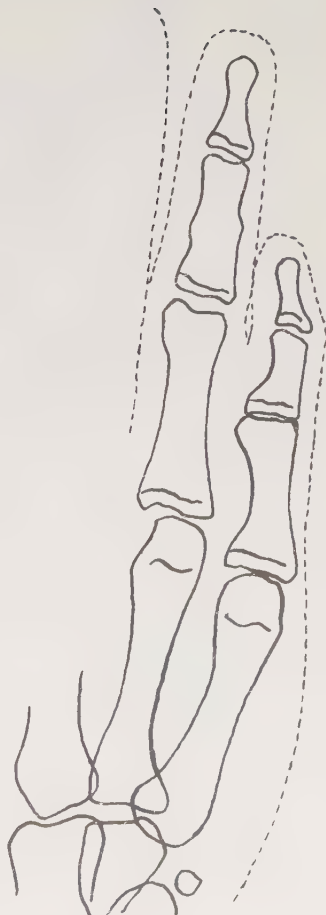


Abb.2: Syndaktylie IV/V mit Hypoplasie d.V. Strahls

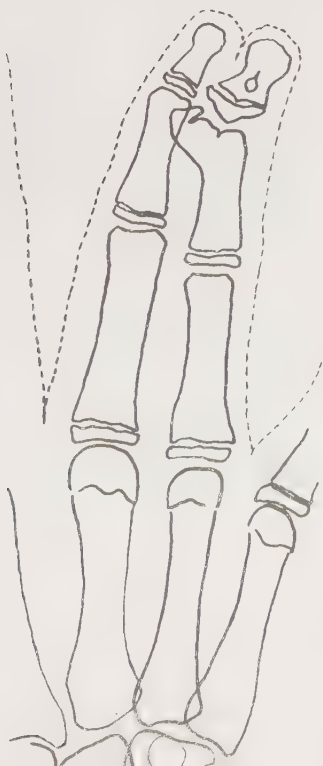


Abb.3: Syndaktylie III/IV mit verdeckter Doppelung des IV. Strahls

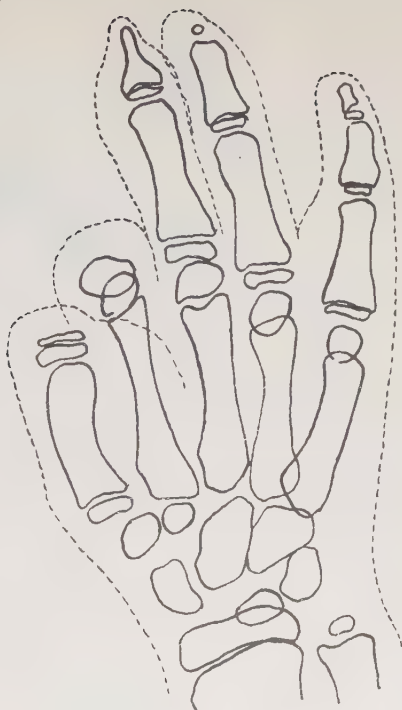
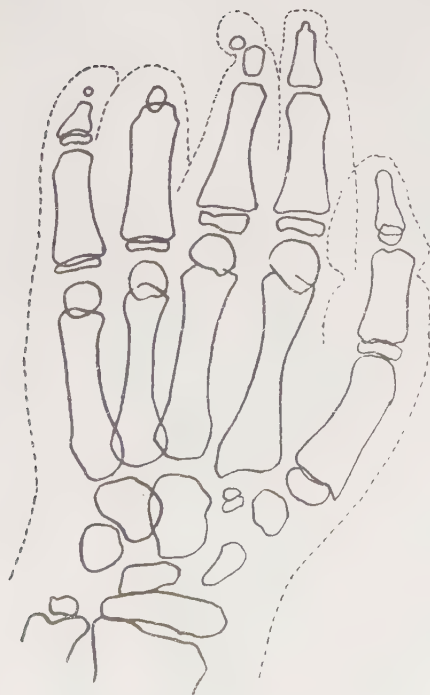


Abb.4: Ossäre Syndaktylie III/IV re.



Abb.5 u. 6: Strahlenverkürzung und Syndaktylie li
bei Strahlenverkürzung und mechanischer
Spitzensyndaktylie re.

Abb.7 u.8:
Multiple Mißbildun-
gen beider Hände bei
Schnürringen



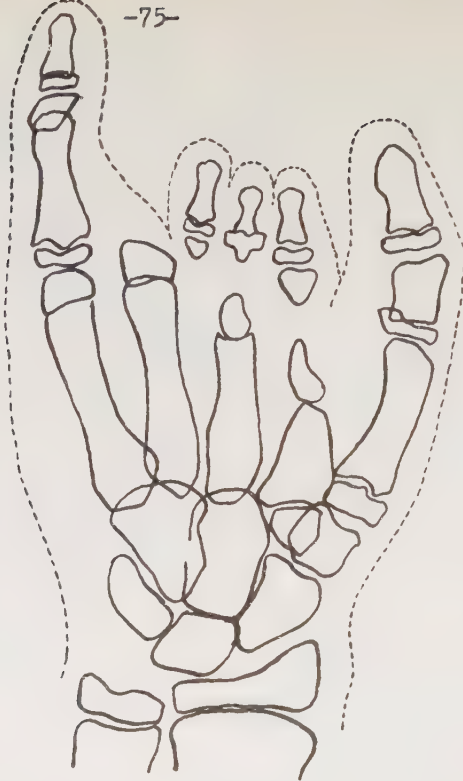


Abb.9 - 11: Verschiedene Formen der Symbrachydaktylie

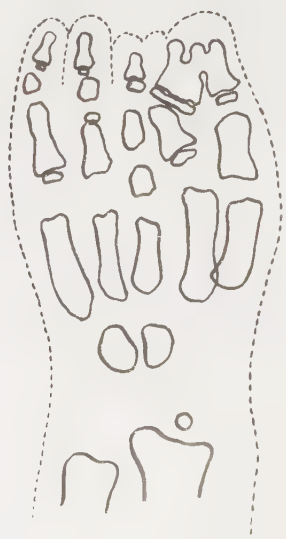
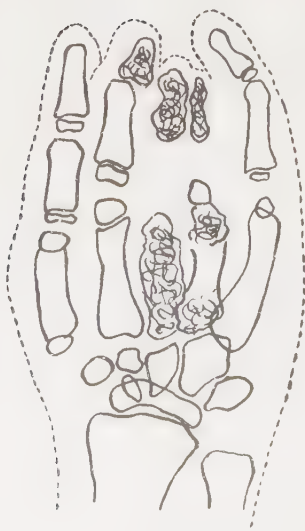




Abb.12: Vernähen der Zellerschen Lappchen

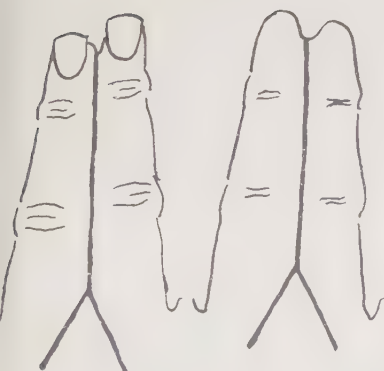


Abb.14: Rechteckige Lappchen nach ISELIN

Abb.13: Schnittführung zur Bildung der Zeller-Lappchen



Abb.15: Schnittführung zur Operation der Syndaktylie nach BUNNELL

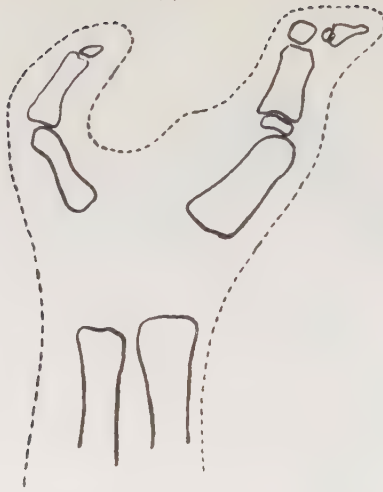


Abb.16: Spalthand li. bei Hyperphalangie des
I. Strahls

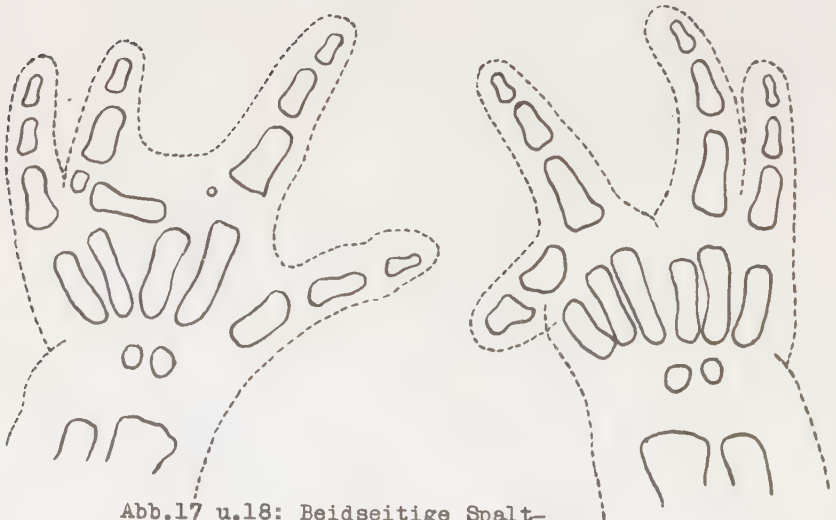


Abb.17 u.18: Beidseitige Spalt-
bildung bei verdeckter Binnen-
strahldoppelung

Abb.19: Peromelie re.

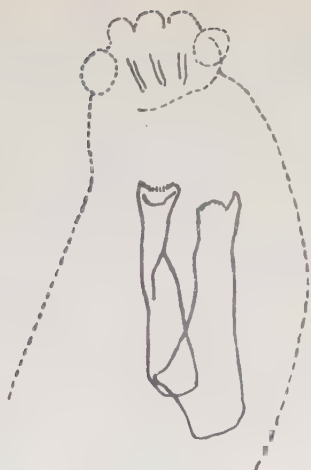


Abb.20: Quere Stummelbildung li.

E L i t e r a t u r

- Bagg, H.J.: Hereditary abnormalities of the limbs;
their origin and transmission
Amer.J.Anat. 43, 131-141 (1924)
- Bagg, H.J. and Little, C.C.: Hereditary structure defect
in the descendants of mice exposed to
roentgen-ray irradiation
Amer.J.Anat. 33, 119 (1924)
- Barthelmess: zit. bei Vogel, F.: Lehrbuch der allge-
meinen Humangenetik, Springer, Berlin 1961
- Birch-Jensen: Congenital deformities of the upper
extremities, Andelsbogtryckeriet i. Odense,
1942
- Blackfield, H.M. und Hause, D.P.: Plast.Reconstr.Surg.
2, 201 (1951) zit. bei Schöenberg, H.:
Über Mißbildungen der Extremitäten ,
S.Karger, Basel, 1962
- Blechs Schmidt, E.: Z.Anat. 115, 597 und 617 (1951)
zit. bei Schöenberg
- Brandt, W.: Die Entstehungsursachen der Gliedmaßen-
mißbildungen und ihre Bedeutung für das
Vererbungsproblem beim Menschen (Lehrbuch
der Embryologie) S.Karger, Basel, 1949
- Bretscher, A.: Die Hinterbeinentwicklung von *Xenopus*
laevis und ihre Beeinflussung durch Col-
ohicin
Rev.Suisse Zool. 56, 33 (1949)
- Büchner, F.: Experimentelle Entwicklungsstörungen
durch allgemeinen O₂-Mangel
Klin.Wschr. 1948, 38
- Bunnell, St.: Surgery of the Hand
Pitman Med. Publishing CO., Ltd., London,
1956
- Debrunner, H.: Einige Ergebnisse aus experimentellen
Untersuchungen über Mißbildungsentstehun-
gen
Z.orthop.Chir. 52, 370 (1930)

- Diamond, I., Anderson, M.M. and MacCready, B.R.: Trans-
placental transmission of busulfan (My-
leran) in a mother with leukemia
Pediatrics 25, 85 - 90 (1960)
- Esau: Angeborene Mißbildungen der Glieder
Arch.klin.Chir. 168, 371 (1931)
- Faigle, Keberle, Riess und Schmid : The metabolic
fate of Thalidomide
Experientia 18, 389 (1962)
- Fraser, F.Cl.: in "Progress in Medical Genetics", Vol. I
Grune and Stratton, New York and London,
1961
- Gesell, A.: Hemihypertrophy and twinning
Americ.J.med.Sci. 173, 542 (1927)
- Graul, E.H.: Der angeborene umschriebene Riesenwuchs
als Teilsymptom einer Reihe von Syndromen
mit angioplastischem Riesenwuchs
Ärztl.Wschr. 1952, 725
- Greene, H.S. and Saxton, J.A.: Hereditary brachydactylia
and allied abnormalities in the rabbit
J.of experim.med. 69, 301 (1939)
- Harris, J.W.S. and Ross, J.P.: Cortisone therapy in
early pregnancy and possible fetal con-
sequences: Relation to cleft palate
Lancet 1956 I, 1045 - 1047
- Hilgers: Ein Beitrag zur Erbbiologie der seltenen
angeborenen Körperfehler an den Glied-
maßen
Z.orthop.Chir. 64, 288 (1936)
- Iselin, M.: Chirurgie der Hand
G. Thieme, Stuttgart, 1959
- Joachimsthal, G.: Eine ungewöhnliche Form von Syndak-
tylie
Arch.klin.Chir. 50, 495 (1895)
- Krone, H.A.: Die Bedeutung der Eibettstörungen für die
Entstehung menschlicher Mißbildungen
Fischer, Stuttgart, 1961
- Landauer: zit. bei Krone: Die Bedeutung der Eibett-
störungen für die Entstehung menschlicher
Mißbildungen

- Lange, L.: Orthopädisch-chirurgische Operationslehre
2. Auflage, Bergmann, München, 1962
- Lehmann, F.E.: Einführung in die physiologische
Embryologie
Birkhäuser, Basel, 1945
- Lenz, W. und Knapp, K.: Die Thalidomidembryopathie
Dtsch.med.Wschr. 1962, 1232 - 1242
- Liebenam, L.: Zwillingspathologische Untersuchungen
aus dem Gebiet der Anomalien der Körperform.
Partieller Riesenwuchs. Angeborener Pecto-
ralisdefekt. Dysostosis cleidocranialis.
Dysostosis craniofacialis.
Z.menschl.Vererb.- und Konstit.lehre
15, 697 (1959)
- Lüscher, M.: Die Hemmung der Regeneration durch Col-
chicin beim Schwanz der Xenopus-Larve und
ihre entwicklungsphysiologische Wirkungs-
analyse
Helvet.physiol.Acta 4, 465 (1946)
- Maccollum, W.: Webbed fingers
Surg.etc. 71, 782 (1940)
- Müller, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der mensch-
lichen Hand
Thieme, Leipzig, 1937
- Nigst: Über kongenitale Mißbildungen des menschli-
chen Extremitätenskeletts mit Röntgenbild.
Schweiz.med.Wschr. Nr. 1 - 5 (1927)
- Pol; R.: Brachydaktylie - Klinodaktylie - Hyperpha-
langie und ihre Grundlagen
Virch.Arch. 299, 388 (1921)
- Schink, W.: Handchirurgischer Ratgeber
Springer, Berlin, 1960
- Schönenberg, H.: Über Mißbildungen der Extremitäten
Bibl.Paed. Fasc.80, S.Karger, Basel, 1962
- Scheffner, D.: Zur Problematik der sogenannten am-
niogenen Abschnürungen
Medizinische 26, 1259 (1959)

- Schofield: J.Hered. 12, 400 (1921) zit. bei Müller:
Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand Thieme, Leipzig, 1937
- Schwalbe, E. und Gruber, G.B.: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere
G. Fischer, Jena, 1937
- Ströer, W.F.H.: Familiäres Auftreten von Reihen erblicher Hand- und Fußabweichungen
Erbarzt 1936, 22
- Ströer, W.F.H.: Familiäres Auftreten erblicher Hand- und Fußabweichungen
Dtsch. Ärzteblatt H.7, 22 (1936)
- Thomsen: Einige Eigentümlichkeiten der erblichen Poly- und Syndaktylie bei Menschen
Acta med.scand. (Stockholm) 65, 609 (1927)
- Töndury, G.: Mißbildung und Experiment
Vjschr.nat.Ges. Zürich 88, 245 (1943)
- Töndury, G.: Mißbildung und Vererbung
Arch.Klaus-Stiftung 19, 492 (1944)
- Unterrichter, L.: Beitrag zur Kenntnis der angeborenen Anomalien der Extremitäten
Z.Konstit.lehre 18, 317 (1934)
- v.Verschuer, O.: Die Konstitutionsforschung im Lichte der Vererbungswissenschaft
Klin.Wschr. 17, 769 (1929)
- Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen humangenetik
Springer, Berlin, 1961
- Vollmar, J.: Sonderformen des umschriebenen Riesenswachstums
Ergebn.Chir.Orthop. 42, 242 (1959)
- Wachsmuth, W.: Die Operationen an den Extremitäten (Bd. X 1, Allg. und spez. chirurgische Operationslehre (Kirschner))
Springer, Berlin, 1956
- Warkany, J., Beaudry, P.H. and Hornstein, St.: Attempted abortion with Aminopterin (4-amino-pteroyl-glutamic acid)
Amer.J.Dis.Childr. 97, 36 - 43 (1955)

- Weidenreich, F.: Die Zygodaktylie und ihre Vererbung
Z.Abstammungslehre 32, 309 (1923)
- Werthemann, A.: Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten (Bd. IX 6, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie)
Springer, Berlin, 1952
- Werthemann, A.: Die Mißbildungen des Feten
aus Koller: Lehrbuch der Geburtshilfe Bd.II
S.Karger, Basel, 1948
- Wiedemann, H.-R.: Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen
Med.Welt 24, 1343 - 1349 (1962)
- Wieland, E.: Zur Pathologie der dystrophischen Form des angeborenen partiellen Riesenwuchses
Jb.Kinderheilk. 1907, 519

Nach Beendigung vorliegender Arbeit möchte ich Herrn
Oberarzt Priv.Doiz. Dr.med. H. C o t t a besonders herzlich danken für die Überlassung dieser Arbeit und für seine Geduld bei Beantwortung strittiger Fragen. Ich danke auch Schwestern und Röntgenpersonal des Oskar-Helene-Heims, die bei Untersuchung und Nachuntersuchung der mißbildeten Kinder behilflich waren.

L e b e n s l a u f

Am 11. Mai 1938 wurde ich als erstes Kind des Oberregierungsrates Hans Bötzel und seiner Frau Annamarie, geb. Schrepper, in Kiel geboren. Im Herbst 1944 kam ich in Wangels/Holstein zur Schule. Von 1945 bis 1951 besuchte ich die Grundschule in Kiel und wurde dann auf die Humboldt-Schule, Gymnasium für Jungen, umgeschult. 1954 wurde mein Vater nach Lübeck versetzt, so daß ich nun das Johanneum zu Lübeck besuchte, wo ich 1958 die Reifeprüfung bestand. Mein Studium der Medizin nahm ich in Kiel auf, machte dort 1959 mein Vorphysikum und ging zum WS 59/60 an die Freie Universität Berlin, an der ich 1960 das Physikum bestand. Mein klinisches Studium absolvierte ich mit Ausnahme des WS 61/62, das ich an der Medizinischen Akademie Düsseldorf verbrachte, in Berlin. Am 10.6.1964 bestand ich dort die ärztliche Prüfung. Seit dem 15.6.64 bin ich als Medizinal-Assistent an der II. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Urban beschäftigt.

